

DIE KOLLOIDE  
IN  
BIOLOGIE UND MEDIZIN  
VON  
H. BECHHOLD

5. UMGEARBEITETE AUFLAGE

DRESDEN UND LEIPZIG  
VERLAG VON THEODOR STEINKOPFF



22500547593

20 BEC

Med

K11131



---

H. BECHHOLD  
DIE KOLLOIDE  
IN BIOLOGIE UND MEDIZIN

---



DIE KOLLOIDE  
IN  
BIOLOGIE UND MEDIZIN

VON

PROF. DR. H. BECHHOLD  
DIREKTOR DES INSTITUTS FÜR KOLLOIDFORSCHUNG  
ZU FRANKFURT A. M.

5. VÖLLIG UMGEARBEITETE AUFLAGE

Mit 87 Abbildungen und 7 Tafeln



DRESDEN UND LEIPZIG  
VERLAG VON THEODOR STEINKOPFF  
1929

---

Alle Rechte vorbehalten  
Copyright 1929 by Theodor Steinkopff  
Dresden und Leipzig

---

590049


WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	WelM0mec
Coll.	
No.	611



DEM ANDENKEN VON  
PAUL EHRLICH  
UND  
THEODOR NEUBÜRGER

GEWIDMET

VOM VERFASSER



Digitized by the Internet Archive  
in 2017 with funding from  
Wellcome Library

<https://archive.org/details/b29807219>

## Vorwort zur ersten Auflage.

**D**as Buch, welches ich hier der Öffentlichkeit übergebe, ist ein Versuch, die Ergebnisse der Kolloidforschung auf die Biologie zu übertragen. Dem Leser mag der Versuch gewagt erscheinen, denn er wird finden, daß die Zahl bekannter Tatsachen so gering ist, die Lücken so zahlreich sind, daß von einem Gesamtbild keine Rede sein kann. Ich befinde mich etwa in der Lage eines Paläontologen, der aus einigen zufällig gefundenen Bruchstücken die Ahnenreihe der gesamten Organismenwelt rekonstruieren soll. Jeder Tag bringt neue Funde, die er in sein Schema einordnen wird, die seine Annahmen bestätigen oder zeigen, daß er sich auf einem Irrweg befunden. — Es liegt somit in der Natur der Sache, daß ich oft mehr auf Probleme hinweisen, als über Forschungsergebnisse berichten konnte; darin aber liegt vielleicht mancher Reiz für den, der aktiv teilnehmen will an dem Fortschritt unserer jungen Wissenschaft.

Noch eines möchte ich vorbringen: Vollständigkeit war nicht der Zweck dieses Buches. Ich habe versucht, einen allgemeinen Überblick zu geben, und da sich das Werk, außer an den Kolloidforscher, vor allem an den Biologen und Mediziner wendet, so habe ich mich einer Allgemeinverständlichkeit bemüht, die mich zwang, über manche Streitfragen hinwegzusehen. — Demgemäß ist auch die „Einführung in die Kolloidforschung“ so kurz geraten, als es sich ohne Nachteil für das Verständnis des übrigen ermöglichen ließ. — Wer sich eingehender mit der reinen Kolloidchemie befassen will, den verweise ich auf die trefflichen Werke von Herbert Freundlich, „Kapillarchemie“ (Leipzig 1909) und Wolfgang Ostwald, „Grundriß der Kolloidchemie“ (Dresden, 2. Auflage im Erscheinen).

Auch in der Anordnung des ersten Teiles habe ich mich nicht streng an die übliche Systematik gehalten, sondern mich davon leiten lassen, wie ich das für den Biologen und Mediziner Wichtige am leichtesten seinem Verständnis erschließe. Hingegen hielt ich es für zweckmäßig, den „Methoden der Kolloidforschung“ einen etwas breiteren Raum zu geben.

Manches neue experimentelle Material, das ich bisher noch nicht veröffentlichte, oder das mir zur Verfügung gestellt wurde, habe ich eingefügt. Ich verweise z. B. auf die Seiten 10, 28, 35, 66, 158, 283, 345, 378 und 401.

Es ist mir schließlich ein Bedürfnis, allen denen zu danken, welche mich bei der Abfassung des Werkes unterstützt haben, insbesondere den Herren Professoren H. Apolant, R. Hoeber, H. Sachs und Dr. H. Siedentopf. — Vor allem aber bin ich Dank schuldig meinen lieben Freunden, Herrn Prof. Richard Lorenz, mit dem ich manches Kapitel durchberaten habe, und Herrn und Frau Dr. Ziegler, die sich der mühevollen Aufgabe unterzogen, nicht nur die Korrekturen zu lesen, sondern auch den sachlichen Inhalt Seite für Seite zu prüfen. — Dank auch meinem Verleger Herrn Th. Steinkopff, der durch verständnisvolles Eingehen auf meine Wünsche mir stets fördernd zur Seite stand.

Frankfurt a. M., Oktober 1911.

**H. Bechhold.**

---

## **Vorwort zur fünften Auflage.**

Im Jahre 1918 war die zweite neubearbeitete Auflage meiner „Kolloide“ erschienen. Sie wurde so rasch verkauft, daß die 3. und 4. Auflage unverändert gedruckt werden mußten, weil keine Zeit zur Umarbeitung blieb.

Diese Auflagen, die ebenfalls schon lange vergriffen sind, schildern somit den Stand unserer Wissenschaft vor 10 Jahren. — Es war keine leichte Aufgabe, vor die ich mich gestellt sah, als Herr Dr. Steinkopff die dringende Aufforderung an mich richtete, eine Neuauflage vorzubereiten. — Biologie und Medizin haben erkannt, welch überaus wertvolles Hilfsmittel ihnen die Kolloidforschung bietet zur Gewinnung neuer Gesichtspunkte, zum Verständnis zahlreicher bisher unerklärbarer Vorgänge. So beherrschen heute kolloidchemische und kolloidphysikalische Untersuchungen die Experimentalforschung über physiologische und pathologische Lebensvorgänge. Die Literatur ist ins Ungemessene gewachsen und mußte nicht nur gelesen, sondern auch sehr kritisch verarbeitet werden; viel Spreu war vom Weizen zu sondern. — Da im Jahre 1918 die im Krieg publizierte Literatur der feindlichen Länder uns noch nicht zugänglich war, so war auch hier viel nachzuholen. Mit diesen Darlegungen will ich entschuldigen, daß die Neuauflage so lange auf sich warten ließ.

Wenn auch der alte Bauplan in der Hauptsache gewahrt blieb, so werden doch diejenigen, welche die früheren Auflagen kennen, bemerken, wie viele neue Abschnitte hinzukamen, wie viel Veraltetes gestrichen wurde. — Ein Gedanke war auch bei dieser Neuauflage leitend: Das Werk soll kein „Nachschlagebuch“ sein, sonst hätte es vielleicht den fünffachen Umfang angenommen. Es will einen Überblick geben über den heutigen Stand der Forschung. Ich bin sogar stolz darauf, daß es mir gelungen ist, trotz der

Stofffülle, die Zunahme des Umfanges auf rund zwei Bogen zu beschränken. Wenn der eine oder andere die Erwähnung von Arbeiten, welche er für bedeutungsvoll hält, vermißt, so sei er überzeugt, daß für die Nichtberücksichtigung der oben gekennzeichnete Leitgedanke maßgebend war.

Das mächtige Anwachsen des Stoffes zwang mich auch, mich nach Mitarbeitern und Beratern umzusehen, für deren Unterstützung ich nicht dankbar genug sein kann. Herr Dr. Hans Karplus und Dr. Erich Heymann haben einen wesentlichen Anteil an der Neubearbeitung des 1. Teiles „Einführung in die Kolloidforschung“. — Das Kapitel „Immunitätsreaktionen“ wurde mit Dr. L. Reiner vollkommen umgestaltet.

Sehr dankbar bin ich Herrn Geheimrat Bethe, den Professoren Debye, von Euler, Dr. E. Fischer, den Professoren Karrer, Luers, Mohs, Tillmans, Hans Sachs, Schloßberger, Dr. Spiro, Prof. Volhard und Prof. Friedl Weber für Durchsicht der in ihr Fachgebiet fallenden Kapitel, sowie für ihre wertvollen Ratschläge und Ergänzungen.

Diese Ausführungen möchte ich nicht abschließen, ohne der „Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft“ zu gedenken. Der Außenstehende hat kaum die richtige Vorstellung davon, welch ein Segen die „Notgemeinschaft“ für die Erhaltung der Deutschen Wissenschaft ist. Nicht nur zahlreiche eigene experimentelle Arbeiten, auch ein großer Teil der anderen deutschen Untersuchungen, welche in diesem Buch berücksichtigt sind, verdanken die Möglichkeit ihrer Durchführung der „Notgemeinschaft“. Wenn auch dieses Buch ohne Beihilfe irgendwelcher Art vom Verlag hergestellt wurde, so gebührt doch der „Notgemeinschaft“ wärmster Dank, da sie indirekt befruchtend auf den Inhalt dieses Werkes mitgewirkt hat.

Herr Dr. Steinkopff hat viel Nachsicht aufgebracht; sein Eingehen auf die Wünsche der Autoren ist zu bekannt, als daß es hier hervorgehoben werden müßte; ich danke ihm.

Frankfurt a. M., April 1929.

**H. Bechhold.**

# Inhaltsverzeichnis.

## I. Teil.

### Einführung in die Kolloidforschung

(bearbeitet in Gemeinschaft mit Dr. Hans Karplus).

	Seite
<b>Kapitel I. Was sind Kolloide?</b> . . . . .	1
Sole 2. — Suspension, Emulsion, Lösung 3. — Gele 6. — Die Struktur der Sole und Gele 8.	
<b>Kapitel II. Grenzflächen</b> . . . . .	13
Grenzflächen 13. — Grenzflächen von Lösungen 19. — Chemische Bindung, Lösung, Adsorption 19. — Oberflächenhäute, Schäume 35.	
<b>Kapitel III. Teilchen, Mizelle, Molekel, Ion, Dynade, Individualgruppe</b>	40
<b>Kapitel IV. Bewegungserscheinungen</b> . . . . .	49
Brownsche Bewegung 49. — Diffusion 53. — Membranen 58.	
<b>Kapitel V. Formbeständigkeit der Kolloide</b> . . . . .	67
Innere Reibung 67. — Quellung und Entquellung 70. — Die Lebenskurve der Kolloide 77. — Das Kristallisationsvermögen der Kolloide 80.	
<b>Kapitel VI. Optische und elektrische Eigenschaften der Kolloide</b> . . .	83
Optische Eigenschaften 83. — Elektrische Eigenschaften 86. — Phasengrenzkraft und elektrokinetisches Potential 90 (bearbeitet von Dr. E r i c h H e y m a n n). — Aussalzung 92. — Ausflockung 94. — Elektrotropie 101.	
<b>Kapitel VII. Methoden der Kolloidforschung</b> . . . . .	102
Diffusion 104. — Dialyse 108. — Ultrafiltration 112. — Elektrodialyse 117. — Elektro-Ultrafiltration 118. — Osmotischer Druck 122. — Osmotische Kompensationsmethode 123. — Oberflächenspannung und Grenzflächenspannung 124. — Adsorption 126. — Innere Reibung 130. — Oberflächenhäute 132. — Elastizität 133. — Schmelz-, Gerinnungs- und Erstarrungstemperatur 133. — Quellung 134. — Ausflockung 136. — Sedimentationsgeschwindigkeit 137. — Elektrische Überführung 138. — Die optischen Methoden 140. — Das Flüssigkeitsinterferometer 142. — Ultramikroskopie 143. — Ultramikroskop zur Untersuchung kolloider Lösungen 144.	

## II. Teil.

## Die Biokolloide.

	Seite
Einleitung	
<b>Kapitel VIII. Kohlehydrate</b> . . . . .	151
<b>Kapitel IX. Lipoide</b> . . . . .	158
<b>Kapitel X. Proteine</b> . . . . .	161
Albumine 167. — Das elektrolytfreie Albumin 167. — Säurealbumin 171. — Alkalialbumin 172. — Albumin und Salze 174. — Albumin und anorganische Hydrosole 176. — Globuline 177. — Fibrin 179. — Kernstoffe 180. — Albuminoide 181. — Nucleoalbumine 185. — Hämoglobin 187. — Die kolloiden Spaltungsprodukte der Eiweißkörper 188.	
<b>Kapitel XI. Die Nahrungs- und Genußmittel</b> . . . . .	190
Fleisch 190. — Milch und Molkereiprodukte 194. — Mehl-, Teig- und Backwaren 197. — Bier 201. — Gewürze 203. — Verschiedenes 203.	
<b>Kapitel XII. Die Enzyme</b> . . . . .	204
<b>Kapitel XIII. Immunitätsreaktionen</b> (bearbeitet in Gemeinschaft mit Dr. Laszlo Reiner) . . . . .	215
Natur der Antigene und Immunkörper 218. — Antigene 219. — Antikörper 223. — Die spezifische Bindung 224. — Die Ausflockungserscheinungen 227. — Komplementbindung und Hämolyse 231. — Anaphylaxie, Überempfindlichkeit 235. — Abwehrfermente 237. — Meistagminreaktion 237.	

## III. Teil.

## Der Organismus als kolloides System.

Die Bedeutung des kolloiden Zustandes für den Organismus 238. — Entwicklung und Tod 240.

<b>Kapitel XIV. Stoffverteilung und Stoffwechsel</b> . . . . .	242
Die Wasserverteilung im normalen Organismus 242. — Pathologie der Wasserverteilung 250. — Das Ödem 251. — Avitaminose und Status thymo-lymphaticus 255. — Trübe Schwellung 255. — Die Entzündung 256. — Salzverteilung 258. — Stoffbewegung 260. — Wasserbewegung 261. — Die Wasserbewegung beim Tiere 262. — Die Wasserbewegung der Pflanze 263. — Beeinflussung des Stoffaustausches durch Membranen 265. — Assimilation und Dissimilation 274. — Holzbildung 276.	
<b>Kapitel XV. Formbildung und Formveränderung, Wachstum und Entwicklung</b> . . . . .	279
Formbildung 279. — Bildungstrieb der Stoffe 280. — Analyse der Entstehung von Strukturen 286. — Geschichtete Strukturen 288. — Biologisches Wachstum 291. — Ossifikationsprozesse 298. — Krankheiten des Knochens 301. — Konkremente 302. — Gicht 304.	
<b>Kapitel XVI. Zelle und Gewebe</b> . . . . .	306
Das Protoplasma 307. — Der Zellkern 312. — Die Zellwand und Plasmagrenzschicht 313. — Die Gewebe 315. — Das Bindegewebe 315. — Das Retikulo-Endothel 318. — Die Mikroorganismen 318.	

	Seite
<b>Kapitel XVII. Die Bewegungen der Organismen</b> . . . . .	324
Die Bewegungen niederer Organismen 324. — Die Bewegungen höherer Organismen 330. — Der Muskel als kolloides System 331. — Die Muskelfunktion 335.	
<b>Kapitel XVIII. Blut. Atmung. Kreislauf und seine Störungen</b> . . .	342
Das Blut 342. — Das Plasma 342. — Die Lymphe 351. — Die Blutkörperchen 354. — Atmung (Gaswechsel) 357. — Der Kreislauf und seine Störungen 361.	
<b>Kapitel XIX. Resorption</b> . . . . .	367
Darmresorption 367. — Parenterale Resorption 373.	
<b>Kapitel XX. Sekretion und Exkrete</b> . . . . .	374
Die Drüsen 374. — Der Speichel 376. — Bronchialdrüsen 377. — Magensekretion 378. — Die Sekrete, welche sich in den Darm ergießen 379. — Niere und Harnsekretion 379. — Die Konzentration des Glomerulifiltrats 385. — Pathologie der Harnsekretion 388. — Der Harn 392. — Der normale Harn 393. — Der pathologische Harn 394. — Schweißdrüsen 396. — Die Milch 397.	
<b>Kapitel XXI. Der Nerv</b> . . . . .	402
Allgemeines 402. — Nervenerregung und Quellungszustand 403. — Der Liquor cerebrospinalis 405. —	
<b>Das Integument und die Faserstoffe</b> . . . . .	408

#### IV. Teil.

<b>Kapitel XXII. Toxikologie, Pharmakologie und Therapie</b> . . . . .	411
Mitwirkung indifferenten Stoffe 413. — Kolloide und Suspensionen 415. — Die Adsorptionstherapie 417. — Kolloide Metalle 419; Wirkung auf Mikroorganismen 421; auf Fermente und Toxine 423; auf das Blut 425; Temperaturkurve 427; Verteilung 427; Therapie 428; Tierversuche 429; Klinische Versuche 430. — Quecksilber 432. — Schwefel 432. — Phosphor, Arsen und Antimon 432. — Elektrolyte 433. — Eisensalze und Eisenoxydhydrosol 441. — Alkaloide 444. — Narkotika und Anästhetika 445. — Desinfektion 450. — Die Methodik der Prüfung von Desinfektionsmitteln im Licht der Kolloidforschung 462. — Therapie der Infektionskrankheiten 465. — Diuretika 471. — Purgantia 475. — Obstipantia 478. — Balneologie 478. — Salben, Linimente 484.	
<b>Kapitel XXIII. Mikroskopische Technik</b> . . . . .	485
Mazeration und Isolation 486. — Fixieren und Härten 487. — Säuren 489. — Salze 490. — Nichteinktrolyte 491. — Härtung 492. — Das Färben 492. — Theorie des Färbeprozesses 492. — Die Technik des Färbens 501. — Die Gewebselemente in ihrem Verhalten gegen Fixierungsmittel und Farbstoff 504; die Lipoide 505; das Protoplasma 505; Zellkern 505; Bindegewebe, Kapillarwände, Membranen usw. 506. — Die Bakterienfärbung 506.	
<b>Namenregister nebst Quellenangabe</b> . . . . .	508
<b>Sachregister</b> . . . . .	563



## I. Teil.

# Einführung in die Kolloidforschung.

---

### Kapitel I.

### Was sind Kolloide?

Trotzdem die Kolloide an der Erdoberfläche eine weit größere Verbreitung haben als die Kristalloide, trotzdem Pflanzen wie Tiere und alle Materialien, die wir aus ihnen bereiten, unsere Kleidung und die Mehrzahl der Hausgeräte aus Kolloiden bestehen, so sind es doch noch keine 70 Jahre her, seit man begonnen hat, sich wissenschaftlich mit ihnen zu beschäftigen. Der Engländer Th. Graham\*) wies im Jahre 1861 darauf hin, daß es Stoffe gibt, die in Lösung durch eine Pergamentmembran diffundieren (dialysieren). Er nannte sie Kristalloide, weil den löslichen kristallisierenden Stoffen (z. B. Zucker, Kochsalz) diese Eigenschaft in hervorragendem Maße zukommt. Diejenigen Stoffe aber, welche von der Pergamentmembran zurückgehalten werden, bezeichnete er als Kolloide, „leimartige“, weil der Leim der charakteristischste Vertreter dieser Gruppe war. Wie jede neue fundamentale Beobachtung den Entdecker leicht zu Übertreibungen reizt, so geschah es auch diesmal: Th. Graham stellte Kristalloide und Kolloide als „zwei verschiedene Welten der Materie“ gegenüber, während wir heute wissen, daß alle Arten von Übergängen zwischen ihnen existieren.

In der Folgezeit beschäftigten sich nur wenige Forscher mehr mit Kolloiden. Die überaus fruchtbare Entwicklung der organischen Chemie absorbierte alle Kräfte und ließ die Betätigung in einem zunächst nur geringen Erfolg versprechenden Gebiet als weniger wichtig erscheinen. Erst der Beginn des neuen Jahrhunderts brachte auch ein Wiedererwachen der Kolloidchemie.

Wir wollen hier nicht die historische Entwicklung weiter verfolgen, sondern uns ein Bild von den Kolloiden nach dem heutigen Stand der Forschung machen.

Von vornherein sei aber bemerkt, daß auch heute noch das Verhalten eines gelösten Stoffes gegenüber einer Membran als Scheidewand, d. h. die

Unfähigkeit, durch eine solche zu diffundieren, als das Hauptcharakteristikum eines gelösten Kolloids gilt.

Es gibt viele Kolloide, welche mit Flüssigkeiten, insbesondere Wasser, eine mehr oder minder leicht bewegliche Lösung bilden; diese Lösung nennt man Sol (von solutio, Lösung); man spricht von Silbersol, Eiweißsol usw. — Aus einem Sol ist es durch verschiedene Einflüsse möglich, den gelösten Stoff in einer Form abzuscheiden, die eine größere oder geringere Menge Wasser festhält; diese Form nennen wir Gel<sup>1)</sup> (in Anlehnung an Gelatine). — Setzen wir zu einer kolloiden Silberlösung ein Salz, so erhalten wir einen wasserarmen Bodensatz von schwarzem Silber, das Silbergel, kochen wir jedoch ein Ei, so erstarrt die Gesamtmasse zu einer Gallerte, die keine Trennung zwischen Wasser und Eiweiß erkennen läßt, dem Eiweißgel.

## Sole.

Wie schon aus den Grahamschen Versuchen hervorgeht, haben wir es bei den Solen im allgemeinen mit Stoffen zu tun, die in Lösungsmitteln nur in relativ grobe Teilchen zerfallen oder die sehr große Molekeln besitzen, so groß, daß sie, im Gegensatz zu den Molekeln des Wassers oder der Kristalloide, die Poren einer tierischen Haut oder Pergamentpapiermembran nicht zu durchdringen vermögen.

Chemische Gründe sprechen dafür, daß Eiweiß<sup>2)</sup> eine sehr große Molekel besitzt. Selbst wenn wir annehmen wollten, daß es in wässriger Lösung vollkommen in einfache Molekeln zerfiel, so wären diese doch so groß, daß sie eine tierische oder pflanzliche Membran nicht durchdringen könnten. Die unverletzten Membranen des Organismus schützen deshalb auch vollkommen gegen Eiweißverlust; erst bei pathologischen Zuständen, z. B. Erkrankungen der Niere, passiert Eiweiß.

Stoffe von der Art des Eiweiß, der Stärkelösung usw. sind von Natur Kolloide; jede weitere Zerteilung des kolloid gelösten Teilchens müßte mit einer Sprengung der Molekel verbunden sein, deren Sprengstücke eben kein Eiweiß mehr sind, sondern Albumosen, Polypeptide, Aminosäuren usw.

Anders liegen die Verhältnisse bei den künstlich zertrümmerten anorganischen Kolloiden. Es gelingt z. B. nach G. Bredig oder The Svedberg\*<sup>1)</sup> Gold, Silber, Platin u. a. unter Wasser und in organischen Flüssigkeiten elektrisch zu zerstäuben, oder nach G. Wegelin\*<sup>1)</sup> durch einfaches Verreiben von Silizium, Vanadinsäure u. a. Suspensionen herzu-

<sup>1)</sup> Viele Autoren identifizieren „Gel“ und „Gallerte“; es scheint uns zweckmäßiger für die allgemeinste, umfassende Erscheinung den Ausdruck „Gel“ zu benutzen, während wir für das erstarrte (nicht ausgeflockte) hydrophile Kolloid das Wort „Gallerte“ reservieren.

<sup>2)</sup> Wenn ich von Eiweiß spreche, so meine ich vollkommen ungespaltenes Eiweiß, sei es Serum- oder Ovalbumin oder Globulin usw. im Gegensatz zu Albumosen, die in manchen Lehrbüchern zum Eiweiß gezählt werden.

stellen, deren Teilchen so klein sind, daß sie mit dem Mikroskop nicht wahrgenommen werden. Selbst durch einfaches Schütteln mit organischen Flüssigkeiten lassen sich z. B. Silikate und Metalle in die kolloide Form überführen (Gurwitsch\*<sup>2</sup>), Nordlund\*). Mit Hilfe der Kolloidmühle von Plauson, die eine Umfangsgeschwindigkeit von mehr als 1000 m/Sekunde besitzt und in der Art einer Schlagkreuzmühle wirkt, gelang es feste und flüssige Stoffe in kleinste Teilchen bis zu kolloiden Dimensionen zu zertrümmern. Bekannt sind auch die Homogenisiermaschinen und ähnliche Apparate, um Emulsionen herzustellen oder bis zu kolloiden Dimensionen zu verfeinern.

Nimmt man die elektrische Zerstäubung in einem Wasser vor, das fast frei von Elektrolyten ist, so erhält man eine rote (bei Gold), braune (bei Silber) oder grünschwarze (bei Platin) Lösung, die monatelang unverändert bleibt, sofern man sie in Jenaer Glas aufhebt, das keine Elektrolyte an das Wasser abgibt. Diese kolloiden Gold-, Silber-, Platinlösungen bestehen aus mehr oder minder groben Metallpartikelchen, deren jedes Einzelne oft aus Tausenden von Metallatomen besteht. Durch Änderung der Stärke und Spannung des elektrischen Stromes kann man gröbere oder feinere Partikel erzielen.

Diese Kolloide sind durch Zerteilung, durch Dispersionsmethoden hergestellt. Man kann aber auch den umgekehrten Weg einschlagen und von echten Lösungen ausgehen, in denen die betr. Metalle oder Metallverbindungen als Ionen vorhanden sind. Aus diesen kann man durch Kondensation der Atome zu größeren Komplexen (Kondensationsmethoden) kolloide Lösungen erhalten. Durch Ausscheidung von Gold, Silber usw. auf chemischem Wege aus Gold- und Silbersalzen hat man z. B. Gold-, Silbersole usw. hergestellt, und je nach der Darstellungsart gewinnt man das Metall in mehr oder minder feiner Verteilung.

Ist aber einmal das Metallsol fix und fertig, so vermag man nicht durch das bloße Lösungsmittel (ohne Anwendung chemischer Einwirkung) die massiven Teilchen weiter zu zerkleinern. Sie haben nicht, wie Eiweiß, die Tendenz, durch das Lösungsmittel freiwillig zu zerfallen. Würde man die Teilchen solcher „künstlicher Kolloide“ weiter zerkleinern, so bliebe Gold immer noch Gold und Silber, Silber.

### **Suspension, Emulsion, Lösung.**

Die Aufschwemmung eines festen Pulvers in einer Flüssigkeit, z. B. Ton in Wasser, nennt man Suspension. Als Emulsion bezeichnet man eine feine Verteilung einer Flüssigkeit in einer anderen Flüssigkeit, mit der sie sich nicht mischt, z. B. Öl in Wasser oder die Milch. Es gibt aber auch dreiphasige Emulsionen, d. h. Emulsionen zweier nicht mischbarer Flüssigkeiten (z. B. Paraffinöl und Wasser), die sich nur durch Vermittlung eines festen Pulvers (z. B. Ton) fein ineinander verteilen (Bechhold,

Dede und Reiner). Je kleiner die Teilchen der „dispersen Phase“<sup>1)</sup> (vgl. auch S. 13), des Tons oder des Fettes sind, desto länger dauert es im allgemeinen, bis Entmischung eintritt. Solche Suspensionen oder Emulsionen, bei denen die disperse Phase durch das Mikroskop leicht zu unterscheiden ist, können monate-, ja jahrelang beständig sein. — Noch zu Anfang unseres Jahrhunderts bestand eine lebhafte Diskussion darüber, ob die bekannten anorganischen Kolloide, wie kolloides Silber, Gold, Arsensulfid, Berlinerblau usw. echte homogene Lösungen oder Suspensionen bilden. Manche Anzeichen sprachen gegen eine homogene Lösung, andere aber dafür; mikroskopisch erwiesen sie sich vollkommen homogen, durch mechanische Mittel (Filtrieren, Zentrifugieren) ließen sie sich damals nicht von ihrem Lösungsmittel trennen. Erst das von H. Siedentopf und R. Zsigmondy (1903) erfundene Ultramikroskop erwies überzeugend, daß auch hier keine homogenen Lösungen, sondern Suspensionen vorliegen.

Nachdem dies erkannt war, drehte sich der Meinungs-austausch nur noch um die Frage, ob Gelatine-, Eiweißlösungen u. dgl. als echte Lösungen zu bezeichnen seien. Unter dem Ultramikroskop waren auch hier Teilchen zu erkennen, aber die Menge derselben entsprach keineswegs der Anzahl, welche man erwarten durfte; offenbar blieb der größere Teil dem Auge verborgen, und es war unbestimmt, ob das an den Lichtbrechungsverhältnissen lag, oder ob der größere Teil dieser Substanzen in echter Lösung vorhanden war. Diesen Zweifeln machte die im Jahre 1906 von H. Bechhold<sup>8)</sup> gefundene Methode der Ultrafiltration ein Ende. Es gelang ihm, gelöstes Eiweiß, Lösungen von Gelatine, Enzymen, Toxinen usw. durch genügend dichte Gallertfilter (Ultrafilter), also durch ein rein mechanisches Verfahren, von ihrem Lösungsmittel (Wasser) zu trennen. Aber nicht nur Eiweiß und Gelatine usw. erwiesen sich als Suspensionen oder Emulsionen, sondern auch Stoffe, an deren echter Lösung man kaum gezweifelt hatte, so der größere Teil der Albumosen, ja Dextrin, dem man das Molekulargewicht von nur ca. 1000 zuschreibt, und das man bereits geneigt war, zu den Kristalloiden zu rechnen.

Auch durch Zentrifugieren kann man eine Entmischung erzielen. H. Bechhold trennte kolloide Silberlösung (Kollargol) durch Zentrifugieren bei 6000 Umdrehungen in der Minute in gröbere und feinere Teilchen. H. Friedenthal\*) hat durch eine Zentrifuge mit 11000—27500 Umdrehungen pro Minute Kasein aus Kuhmilch abgeschleudert. The Svedberg\*<sup>6)</sup> hat eine Ultrazentrifuge\*) konstruiert mit einer Tourenzahl bis 40000 in der Minute (s. S. 52), durch die Albumin, Kohlenoxydhämoglobin u. a. aus ihren Lösungen sedimentiert werden können. — Superzentrifugen haben sogar neuerdings Eingang in die Technik gefunden.

<sup>1)</sup> „Durch physische Trennungsflächen gegeneinander abgegrenzte Teile eines Gebildes nennt man seine Phasen“ (Wilh. Ostwald). Ein Gemisch von Öl und Wasser enthält zwei Phasen. Öl ist die eine, Wasser die andere Phase; man spricht von einer festen, einer flüssigen, einer gasförmigen Phase. Dispers = zerstreut, verteilt. — Öl bzw. Ton ist also in dem obigen Beispiel die „verteilte Phase“.

Wir müssen uns hier der Definition erinnern, die der holländische Forscher H. W. Bakhuis Roozeboom für „homogen“, also auch für die homogene Lösung gab: „Wir nennen ein System homogen, wenn es in allen seinen mechanisch isolierbaren Teilen die gleiche chemische Zusammensetzung und dieselben physikalischen und chemischen Eigenschaften hat. Diese Homogenität besteht also in bezug auf die Zusammensetzung bei guter Durchmischung in einem Gase oder einer Flüssigkeit nur wegen der Kleinheit der Moleküle und der Grobheit unserer Beobachtungsmittel.“

Bei Suspensionen und Emulsionen können wir nicht von einer bestimmten Löslichkeit sprechen; es steht uns ja frei, innerhalb gewisser Grenzen, so viel Ton zu suspendieren, so viel Fett zu emulgieren als uns beliebt. Das gleiche gilt auch von Kolloiden, die sich hierin scheinbar charakteristisch von krystallisierenden Stoffen unterscheiden; letztere haben meist eine scharf definierte Löslichkeit.

In Wahrheit kennen wir auch bei ihnen „übersättigte“ Lösungen, und manche geringfügige Zusätze erhöhen die Haltbarkeit der Übersättigung unverhältnismäßig. Derartige Zusätze (z. B. Eiweiß, Albumosen, Gelatose, Dextrin, Pflanzenschleime) bezeichnen wir bei Suspensionen und Kolloiden als „Schutzkolloide“, da sie die betr. Aufschwemmung, den Ton, oder das fein zerstäubte Silber vor der Entmischung schützen<sup>1)</sup>.

Wie erwähnt, sind viele der reinen, anorganischen Sole, insbesondere die durch elektrische Zerstäubung erhaltenen Metallsole, sehr empfindlich gegen Elektrolyte, durch die sie leicht ausgeflockt werden, während die natürlichen Kolloide (Eiweiß-, Stärkelösungen) relativ unempfindlich dagegen sind. Es hat sich nun gezeigt, daß Zusatz von gewissen natürlichen Solen (z. B. Dextrin, Gummi u. a.) als Schutzkolloid den Metallsolen usw. Eigenschaften verleiht, die sie den natürlichen Solen in bezug auf Stabilität sehr ähnlich machen. Die in der Praxis angewandten anorganischen Kolloide, wie kolloides Silber, kolloides Wismut usw. usw. sind sämtlich durch ein Schutzkolloid „stabilisiert“.

Anders wirken die Salze einiger organischer Säuren, wie Benzoësäure, Naphthensäure und manche andere. C. Neuberger<sup>\*4)</sup> fand, daß diese wasserunlösliche Stoffe, wie z. B. Kalziumkarbonat, Magnesiumphosphat, unlösliche Seifen, Farbstoffe, Fette, Stärke, Kohlenwasserstoffe usw. in wässrige Lösung überführen und bezeichnete die Erscheinung als Hydrotropie. Eine Erklärung dafür steht noch aus.

Wir sehen somit eine vollkommene Übergangsreihe von den Suspensionen und Emulsionen unlöslicher Stoffe bis zu den echten Lösungen der Kristalloide, eine Zersplitterung durch das Lösungsmittel, die bei den Elektrolyten so weit geht, daß sie sogar in ihre elektrisch geladenen Spaltstücke

---

<sup>1)</sup> Der Zusammenhang zwischen der Schutzwirkung bei Krystalloiden und Kolloiden ist noch keineswegs geklärt.

(Ionen) zerfallen. — Wie überall in der Natur, so fehlen auch hier die scharfen Grenzen. Es muß jedoch betont werden, daß bei einer gewissen Dimension der Teilchen die „kolloiden Eigenschaften“, die insbesondere durch die Oberflächenerscheinungen bedingt sind, ein Maximum erreichen. Werden die Teilchen größer, d. h. nähern sie sich den echten Suspensionen bzw. Emulsionen, oder werden sie kleiner, d. h. nähern sie sich dem molekularen Zustand, so nehmen jene Eigenschaften ab. So hat The Svedberg\*<sup>2)</sup> gezeigt, daß die Lichtabsorption von kolloidem Gold und Selen mit Abnahme der Teilchengröße zunimmt, im mikroskopischen Gebiet ein Maximum erreicht und wieder abnimmt, je mehr sich die Teilchen den molekularen Dimensionen nähern. Merkwürdigerweise zeigte sich auch, daß die Färbekraft bei einem gewissen Dispersitätsgrad ein Maximum erreicht, welche für Gold über 40mal größer ist als die des so intensiv färbenden Fuchsin. — Auch die Farbe des kolloiden Goldes, das bei einer Teilchengröße von 10—20  $\mu\mu$  rubinrot ist und bei weiterer Verteilung fuchsinrot wird, geht bei noch weiterer Verkleinerung der Teilchen in gelblichrot über, d. h. sie nähert sich der Farbe der Goldsalze (z. B. Goldchlorid), in denen das Gold molekular dispers ist; ähnlich bei Solen.

Wir können somit sagen: Sole sind dadurch charakterisiert, daß sie eine pflanzliche und tierische Membran infolge ihrer erheblichen Teilchengröße nicht zu passieren vermögen. Bei den Solen der meisten Biokolloide ist dies schon durch die natürliche Größe der Molekel oder des Molekularaggregats bedingt, bei den künstlichen Solen durch die Mängel unserer Technik, welche es bis jetzt noch nicht gestattet, solche Stoffe in eine molekulare oder wenigstens nahezu molekulare Verteilung zu bringen.

Dies Kriterium hat seine Gültigkeit nur für die extremen Fälle. Zwischen den ausgesprochenen Kolloiden, wie z. B. den Proteinen und ausgesprochenen Kristalloiden, wie z. B. Aminosäuren, gibt es alle Arten von Übergängen, die die gleichen Membranen mehr oder minder langsam passieren, so die Albumosen und die Peptone. Eine scharfe Grenze zwischen Kolloiden und Kristalloiden gibt es eben nicht.

## Gele.

Aus der Namengebung (Kolloide und Kristalloide) sollte man glauben, daß ein Hauptunterscheidungsmerkmal in der Fähigkeit oder Unfähigkeit zur Kristallbildung bestehe. — In der Tat ist ein großer Teil der Kristalloide, d. h. solcher Stoffe, welche eine Membran zu passieren vermögen, kristallisierbar, während die meisten Kolloide unfähig sind, Kristalle zu bilden. — Allein dieser Unterschied ist kein prinzipieller: Eieralbumin und Hämoglobin, die ausgesprochen kolloide Lösungen geben, können in recht hübschen Kristallen erzielt werden, und für wäßrige Lösungen fettsaurer Alkalien, die ebenfalls gut kristallisieren, habe ich die Kolloidnatur durch

Ultrafiltration zuerst festgestellt. — Im allgemeinen scheiden sich jedoch die Kolloide aus ihren Lösungen in ungeformten Massen aus; diese nennt man Gele.

Wenn sich aus kristalloiden Lösungen die feste Phase ausscheidet, so kann dies in Form von Kristallen oder wenig, vielleicht auch gar nicht geformten Niederschlägen erfolgen. Aus Kochsalzlösung scheiden sich beim Eindampfen oder bei Zusatz von Alkohol kubische Kochsalzkriställchen  $\text{NaCl}$  ab, aus Glaubersalzlösung (Natriumsulfat) Kristalle von  $\text{Na}_2\text{SO}_4 + 10\text{H}_2\text{O}$ . Setzt man zu Natriumsulfatlösung eine solche von Chlorbarium, so scheidet sich Bariumsulfat als weißer Niederschlag ab, an dem man meist keine bestimmte Formbildung erkennen kann. Bringt man die Kristalle oder den Niederschlag auf ein Filter und entfernt die äußerlich anhaftenden Verunreinigungen, vor allem das anhaftende Wasser, so erhält man meist eine Substanz von konstanter chemischer Zusammensetzung; insbesondere ist der Wassergehalt ganz konstant. Um unser Beispiel aufzunehmen: Die Kochsalzkristalle und das Chlorbarium sind wasserfrei, das Natriumsulfat enthält auf eine Molekel  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  10 Molekeln  $\text{H}_2\text{O}$ , wenn die Ausscheidung bei Zimmertemperatur erfolgte, und ist wasserfrei bei über  $33^\circ \text{C}$ .

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den Gelen. Allerdings gibt es eine ganze Anzahl von Kolloiden, die sich nahezu wasserfrei aus ihrer Lösung abscheiden: wenn die nach G. Bredig oder The Svedberg hergestellten Sole von Gold, Silber, Platin oder Arsensulfid-, Antimonsulfidhydrosol ausflocken, d. h. sich in Form von Flocken aus ihrer Lösung abscheiden, so sind sie nahezu wasserfrei. — Viele anorganische Sole und fast alle Sole der Biokolloide halten jedoch bei ihrer Ausscheidung eine große Menge Wasser fest.

Am bekanntesten ist wohl Gelatine, deren wässrige Lösung bereits bei einem Gehalt von nur 1% wasserfreier Gelatine bei Eisschranktemperatur zu einer Gallerte erstarrt. Aber auch andere Sole, wie Eiweiß, Stärke, Kieselsäure, Eisenoxyd usw. usw. halten bei der Ausscheidung in Gelform ein Vielfaches ihres Eigengewichtes an Wasser zurück und bilden gallertartige Massen, bei denen das Verhältnis von fester Substanz zum mitgerissenen bzw. festgehaltenen Lösungsmittel keineswegs ein konstantes ist. Je nach den Ausscheidungsbedingungen kann die vom Gel festgehaltene Wassermenge in weitesten Grenzen variieren. — Es ist dies ein prinzipiell wichtiger Unterschied. Man bezeichnet deshalb nach J. Perrin diejenigen Kolloide, welche ein fast wasserfreies Hydrogel abscheiden, als hydrophobe, diejenigen aber, welche ein wasserreiches, quellungsfähiges Hydrogel liefern, als hydrophile Kolloide<sup>1)</sup>.

---

<sup>1)</sup> Ich sagte oben, daß fast alle natürlichen organischen Sole hydrophil seien. Man könnte erwidern, daß z. B. Epidermis, Haare, Federn, Baumrinde und zahlreiche andere pflanzliche Gebilde sich aus natürlichen Solen abscheiden und dann sehr wasserarm sind. Dem ist zu entgegen, daß sie bei ihrer Abscheidung wohl stark wasserhaltig sein dürften, und die Wasserentziehung oder Austrocknung erst nachträglich erfolgt.

Die Gele der durch Schutzkolloid stabilisierten Hydrosole bleiben ziemlich hydrophob, da geringe Mengen Schutzkolloid genügen, um dem anorganischen Sol die stabilen Eigenschaften des Schutzkolloids zu verleihen.

### Die Struktur der Sole und Gele.

In den Solen haben wir zwei verschiedene Strukturelemente zu unterscheiden, nämlich Primärteilchen oder Protonen und Sekundärteilchen oder Polyonen (Zsigmondy\*<sup>6</sup>)<sup>1</sup>). Die Protonen sind kleinste masseerfüllte Teilchen, welche flüssig oder amorph-fest oder kristallinisch sein

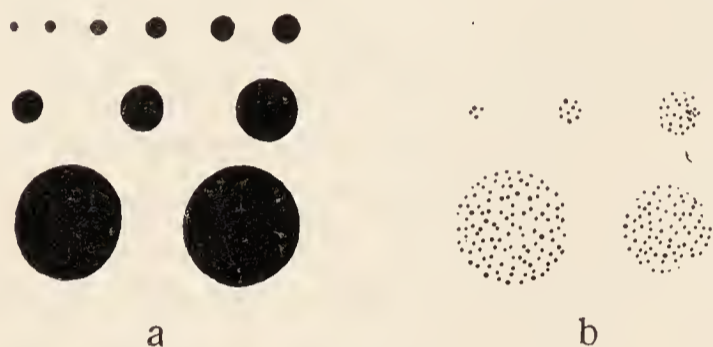


Abb. 1.

a Primärteilchen verschiedener Größe (als Kugeln dargestellt). b Sekundärteilchen verschiedener Größe.

können. Die Sekundärteilchen hingegen sind lockere oder dichtere Anhäufungen oder Zusammenballungen von Primärteilchen zu Aggregaten (Flocken) oder Mizellen, die also nicht massiv sind. — Der Ausdruck „Mizelle“ stammt von dem Botaniker C. v. Nägeli\*) (Diminutiv von Mica = Krume), der schon in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts recht klare Anschauungen darüber entwickelte.

In den Sekundärverbänden bewahren die Primärteilchen im allgemeinen ihre Einzelexistenz und sind durch Hüllen des Dispersionsmittels oder durch Hüllen anderer Substanzen, z. B. von Schutzkolloiden, voneinander getrennt. Es gelingt daher oft, diese Sekundärteilchen durch einfache mechanische Maßnahmen, wie z. B. Schütteln, oder durch Entfernung des die Flockung bedingenden Elektrolyten, oder durch Herauslösen des die Primärteilchen umhüllenden Schutzkolloides wieder in die der Größe nach unveränderten Primärteilchen zu zerlegen. Vor allem von Mecklenburg und Jander\*) wurden diese Verhältnisse an den Zinnsäuren und an Antimonoxyd studiert; es wurde hier gefunden, daß nicht chemisch unterschiedene Modifikationen vorliegen, sondern nur strukturelle Verschiedenheiten. Die früher für chemisch verschieden gehaltenen Zinnsäuren unterscheiden sich nur durch die verschiedene Größe der Primärteilchen und den verschiedenen Grad der Aggregation dieser Teilchen zu sekundären Verbänden<sup>2</sup>). Ebenso ist die verschiedene Farbe des Kupferoxyduls bei der Reduktion der Fehlingschen

<sup>1</sup>) Zsigmondy\*) definiert die „Mizelle“ als das elektrisch geladene, oft kompliziert zusammengesetzte Kolloidteilchen, samt den davon abdissoziierten, aber zu ihm gehörigen Ionen.

<sup>2</sup>) Willstätter ist allerdings der Ansicht, daß es sich hier, wie auch bei anderen ähnlichen Substanzen (z. B. Aluminiumhydroxyd u. a.), nicht um physikalische Strukturunterschiede, sondern um chemische Differenzen (chemisch definierte Hydratstufen) handelt.



Lösung durch Zucker (grün, gelb, orange, rot) durch strukturelle Verschiedenheit des gebildeten Kupferoxyduls zu erklären (Martin H. Fischer\*<sup>9</sup>)).

Auch die Gestalt der Primärteilchen und die Art ihres Zusammentrittes zu Sekundärteilchen ist für die Eigenschaften der entstehenden Kolloidgebilde von Wichtigkeit. Die Primärteilchen vieler Kolloidsysteme sind kugelförmig bzw. der Kugel- oder Oktaëderform angenähert, z. B. bei kolloidem Gold und Silber (Gans) sowie vor allem bei Emulsionen. Oft haben die Primärteilchen aber eine ausgesprochen anisotrope Gestalt, sind nadel- oder fadenförmig, z. B. Vanadin-Pentoxyd, schuppenförmig, z. B. bei Graphit. Dieser anisotrope Bau der Primärteilchen verrät sich durch die sog. Strömungs-

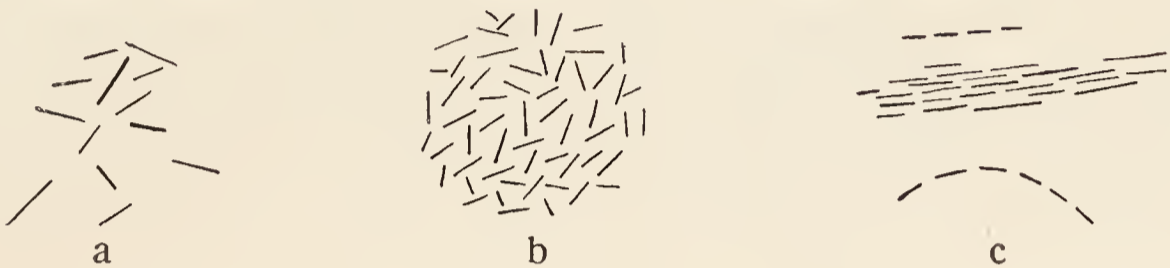


Abb. 2.

a Stäbchenförmige Primärteilchen; b ungeordnete Sekundärteilchen aus stäbchenförmigen Primärteilchen; c stäbchenförmige Primärteilchen in gerichteter Koagulation (nach R. Zsigmondy).

doppelbrechung. Bringt man nämlich solche aus anisotropen Teilchen zusammengesetzte Sole in Strömung, so werden die Primärteilchen parallel gerichtet und verhalten sich dann optisch ähnlich wie ein flüssiger Kristall: sie geben Doppelbrechung des Lichts, die, bei Rückkehr der Lösung zur Ruhe, verschwindet (Diesselhorst\*) und Freundlich, Zocher\*).

Bei der Vereinigung solcher nichtkugelförmiger Primärteilchen zu sekundären Verbänden können sich wirr zusammengehäufte Aggregate bilden. Manchmal ordnen sich aber die anisotropen Primärteilchen in ganz bestimmten achsialen Richtungen parallel zueinander oder in Reihen hintereinander an, so daß die entstehenden Aggregate eine ausgeprägte innere Struktur haben. Man nennt diese Erscheinung „gerichtete Koagulation“. Diese Koagulation unterscheidet sich wesentlich von der Kristallisation. Während beim Kristall Atome oder Atomgruppen in ganz bestimmter Ordnung dicht aneinander lagern, sind hier nur nach der Hauptwachstumsrichtung stark richtende Kräfte wirksam. Die Primärteilchen können durch Schichten von Flüssigkeitsmolekeln voneinander getrennt und gegeneinander verdreht sein. Zocher vergleicht ein solches Gebilde mit einem Bündel Bleistifte, die zwar mit ihrer Längsrichtung alle parallel liegen, die Aufschrift aber (im Gegensatz zum Kristall) nach verschiedenen Seiten tragen.

Die gerichtete Koagulation spielt nicht nur bei der Aggregation von Solen anorganischer Verbindungen, z. B. Vanadinpentoxyd, sondern auch bei organischen Kolloiden, z. B. Seifenlösungen, vielen Farbstoffen, wie z. B. Benzopurpurin eine Rolle. Auch in Gas kolloid zerteilte Stoffe, sog.

Aerosole, verdichten sich häufig zu geordneten Gebilden, z. B. Zinkoxyd, das sich aus dem Rauchzustande in Faserform abscheidet. In biologischer Hinsicht ist die gerichtete Koagulation von größter Bedeutung; sie ist die Grundlage für die Strukturbildung im Organismus. In zahlreichen Bestandteilen und Gebilden des Organismus z. B. in Stärke, Zellulose und Seide ist durch Röntgenaufnahme eine achsiale Anordnung der kristallinen Primärteilchen nachgewiesen, welche vermutlich durch eine gerichtete Koagulation zu erklären ist (Scherrer, Herzog und Jancke\*<sup>2</sup>). (Tafel I, S. 80).

Bei Fibrin konnte die gerichtete Koagulation ultramikroskopisch direkt verfolgt werden (Hekma, vgl. S. 18). Auch Haar, Sehne, Muskel und Nerven, deren Bauelemente nach den bisherigen Feststellungen keinen kristallinen Charakter zu besitzen scheinen, zeigen bei der Röntgenaufnahme immerhin gewisse Regelmäßigkeit, die auf eine geordnete Aneinanderreihung der Strukturelemente zurückgeführt werden muß.

Schließen sich sekundäre Aggregate zu zusammenhängenden Gerüsten aneinander, so erhält man starre oder halbstarre Gele, welche als Gallerten bekannt sind.

Die Gallerten entstehen aus den betr. Lösungen durch solche physikalische und chemische Änderungen, die bei einer Lösung eines Kristalloids Ausscheidung von Kristallen bewirken würden, z. B. durch Abkühlen, Wasserentziehung oder durch eine chemische Veränderung unter Bildung einer unlöslichen Substanz (z. B. beim Kochen oder Ansäuern von Eiweißlösung).

Bei geronnenem Eiweiß machen Undurchsichtigkeit und weiße Farbe eine unhomogene Struktur bereits wahrscheinlich. — Ultramikroskopisch konnte Bachmann\*) aber auch bei durchsichtigen Gallerten wie Gelatine und Kieselsäure den Nachweis führen, daß hier zweiphasige Gebilde vorliegen. — Offenbar treten beim Gelatinieren körnige, flockige, bei Seifengallerten z. B. auch kristallinische Teilchen zu faserigen Gebilden zusammen, die sich verfilzen und schwammartige Strukturen bilden (vgl. Tafel II, hinter S. 80).

Daß Gallerten eine innere Struktur haben, ergibt sich schon daraus, daß manche Gallerten durch mechanische Eingriffe, wie Rühren oder Schütteln vorübergehend verflüssigt werden können (Schalek\*) und Szegvari). Diese als Thixotropie bezeichnete Erscheinung läßt sich z. B. an 4%iger Gelatine demonstrieren (Freundlich\*) und Abramson). Schüttelt man sie sofort nach dem Erstarren, so verflüssigt sie sich und gelatiniert von neuem nach 5 Minuten. Ist aber schon längere Zeit verflossen, d. h. ist die Strukturbildung weiter fortgeschritten, so ist eine Verflüssigung durch Schütteln nicht mehr möglich. Mit einer inneren Struktur hängt auch die Tatsache zusammen, daß viele hydrophile Kolloide, welchen man

wegen ihrer flüssigen Beschaffenheit jeden Gallertcharakter absprechen möchte, wie z. B. den Lösungen von Gelatine, bei Viskositätsmessungen eine ausgesprochene Verschiebungselastizität zeigen (Heß\*<sup>2</sup>), Hatschek\*<sup>8</sup>), vgl. S. 68/69).

Die Vorstellungen über die Struktur der Gallerten und über die Vorgänge bei der Entmischung verdanken wir vor allem C. v. Nägeli\*), J. M. van Bemmelen, G. Quincke, R. Zsigmondy\*<sup>4</sup>) und W. Bachmann\*). Die Ansichten O. Bütschlis, wonach die Gallerten im allgemeinen schaumige Gebilde sind, in denen mikroskopische, durch Flüssigkeit erfüllte Hohlräume von wabenartigen festen Wänden umgeben sind, stößt heute auf Widerspruch. Eine solche Struktur dürfte nur ausnahmsweise vorkommen.

Die Annahme einer schwammartigen Struktur der Gallerten gibt uns eine befriedigende Erklärung für deren Eigenschaften. Sie macht uns die selbständige Form und die leichte Formveränderung verständlich, die Elastizitätsverhältnisse, kurz die verschiedenen physikalischen Eigenschaften. Die geschilderte Annahme findet auch dadurch ihre Bestätigung, daß Gallerten ja als Ultrafilter dienen, somit von feinen Kapillaren durchsetzt sein müssen. Auch durch eine andere Beobachtung wurde die Durchsetzung der Gallerten mit feinen von Flüssigkeit erfüllten Kapillaren erwiesen. H. Bechhold und J. Ziegler\*<sup>1</sup>) ließen in Gelatinegallerte Salze gegeneinander diffundieren, die beim Zusammentreffen Niederschläge von verschiedenen Eigenschaften bildeten, z. B. Ferrozyankalium und Kupfersulfat (bilden eine Ferrozyankupfermembran, vollkommen undurchlässig für Elektrolyte), Silbernitrat und Chlornatrium (bilden eine Chlorsilbermembran, bei einseitig erhöhtem osmotischem Druck, durchlässig für Elektrolyte). Mikroskopische Schnitte durch die Niederschlagsmembranen bewiesen, daß die Gelatine nicht verdrängt war. Wenn somit keine Diffusion mehr auftreten konnte, so mußten die Diffusionswege verlegt sein, d. h. die Niederschläge hatten sich in der flüssigen Phase gebildet, die Wege versperrt, die wasserarmen Gelatinewände waren jedoch undurchlässig für Elektrolyte. Ein Umschmelzen der Membran genügte, um die Diffusionsbahnen wieder zu öffnen.

Je nach der Konzentration müssen bei der geschilderten Vorstellung von dem Bau der Gallerten auch die kapillaren Räume zwischen den strukturierten Wänden verschieden groß sein. — Der Durchmesser dieser kapillaren Räume wurde zuerst von Bechhold\*<sup>6</sup>) bei einigen Gallerten aus Eisessigkollodium zu 12 bis über 1000  $m\mu$  bestimmt (vgl. S. 120 u. 121).

Aus der Dampfdruckerniedrigung, welche eine Flüssigkeit in zylindrischen Kapillaren erfährt, hat später Anderson\*) für die größten Hohlräume einer Kieselsäuregallerte einen Durchmesser von 5,2  $\mu\mu$  gefunden.

---

Wir haben bisher angenommen, daß Sole nur als wässrige Lösung existieren, und daß es nur wasserhaltige Gele gibt. Das ist keineswegs der

Fall: Schon Th. Graham\*) hat gezeigt, daß man das Wasser durch Alkohol und Glyzerin verdrängen kann; The Svedberg\*<sup>1)</sup> hat zahlreiche Metalle in organischen Flüssigkeiten, insbesondere in Isobutylalkohol, zerstäubt; ebenso hat C. Neuberg\*<sup>6)</sup> kolloide Lösungen von Kalzium-, Barium- und Magnesiumkarbonat in organischen Lösungsmitteln hergestellt, indem er Kohlensäure in die methylalkoholischen Lösungen der betr. Oxyde leitete. R. Lorenz\*<sup>1)</sup> hat sogar Metallsole in feurig flüssiger Lösung (Pyrosol) erhalten durch Elektrolyse geschmolzener Blei-, Kadmiumsalsze usw. Die herrlichen Rubingläser alter Kirchen haben ihre rote Farbe von Gold, das im Glas kolloid gelöst ist.

Zur Unterscheidung von den wasserlöslichen Hydrosolen und von den Hydrogelen bezeichnet man jene ersteren als Organosole bzw. Organogele, und zwar je nach dem Lösungsmittel als Alkoholsole usw. Unter ihnen kommen nur die in der Natur vor, in denen Fette, Lezithin, Cholesterin als „Dispersionsmittel“ erscheinen (vgl. S. 13).

Auch Schutzkolloide gibt es für organische Flüssigkeiten. Eisenoxydhydrogel und -hydrosol, Lab und Trypsin, sowie Albumosen, die in Chloroform vollkommen unlöslich sind, werden durch Lezithin als Schutzkolloid darin löslich.

---

Wir haben bisher versucht, ein Bild von dem zu gewinnen, was wir „Kolloide“ nennen, und wollen nun das heraus Schälen, was die Eigenschaften derselben bedingt. — Wir haben in den Lösungen der Kolloide, wie in den Gelen Mischungen von festen Körpern oder Flüssigkeiten mit Flüssigkeiten vor uns. Nun ist bekannt, daß an der Grenzfläche zwischen Stoffen, die sich nicht mischen (Luft und Wasser, Öl und Wasser, Glas und Wasser), Erscheinungen auftreten, die wir Grenzflächenerscheinungen nennen. Beispielsweise verhält sich die Grenzfläche von Wasser gegen Luft wie eine Haut; lassen wir Wasser abtropfen, so erreicht jeder Tropfen eine erhebliche Größe, bis das Gewicht die Oberflächenhaut abreißt und der Tropfen abfällt. Diese Oberflächenhaut hat z. B. bei Alkohol eine viel geringere Festigkeit, infolgedessen sind Alkoholtropfen, die aus der gleichen Röhre ausfließen, viel kleiner als Wassertropfen. Ein anderes Beispiel für eine Grenzflächenerscheinung: Öl bildet innerhalb einer geeigneten Mischung von Wasser mit Alkohol eine Kugel; erhöhen wir aber das spezifische Gewicht des Wassers durch Entfernung von Alkohol, so steigt das Öl auf und breitet sich an der Oberfläche des Wassers aus.

Derartige Grenzflächenerscheinungen sind sehr zahlreich; sie sind durch die Tatsache bedingt, daß innerhalb der Flüssigkeit oder des festen Körpers andere Verhältnisse herrschen als an der Oberfläche. In zweiphasigen Systemen, wie den Kolloiden, in denen die Grenzflächen ganz enorme Dimensionen erreichen, müssen auch die Grenzflächen- oder Kapillarerscheinungen stark in den Vordergrund treten, ja sie sind in vielem geradezu das Charakteristische für die Kolloide. — Um die große Oberflächenentwicklung

in einem Sol oder Gel zum Ausdruck zu bringen, hat deshalb Wo. Ostwald den sehr glücklichen Ausdruck „disperse Phase“ eingeführt (vgl. S. 4). In einem Silbersol ist Silber die feste disperse Phase, in einer Ölemulsion ist Öl die flüssige disperse Phase; in beiden Wasser das Dispersionsmittel. Ganz allgemein gehören die kolloiden Lösungen und Gele zu den dispersen Systemen.

## Kapitel II.

### Grenzflächen.

Wir haben gesehen, daß sowohl kolloide Lösungen, wie auch Gallerten als Zweiphasen-Systeme anzusehen sind. An den dispersen Gebilden gewinnen die Trennungsflächen eine überwältigende Bedeutung wegen deren enormer Entwicklung.

Um sich ein Bild von der Vergrößerung der Oberfläche eines Würfels von 1 cm Seitenlänge bei zunehmender Verteilung zu machen, gebe ich hier in Anlehnung an Wo. Ostwald eine Tabelle:

Seitenlänge	Anzahl der Würfel	Gesamtoberfläche
1 cm	1	6 cm <sup>2</sup>
0,1 „	10 <sup>3</sup>	60 „
0,01 „	10 <sup>6</sup>	600 „
0,001 „	10 <sup>9</sup>	6000 „
1 μ	10 <sup>12</sup>	6 qm
0,1 μ	10 <sup>15</sup>	60 „
0,01 μ	10 <sup>18</sup>	600 „
1 mμ	10 <sup>21</sup>	6000 „
0,2 mμ	2 · 10 <sup>24</sup>	30000 „

Man wird somit verstehen, daß kleine Oberflächenkräfte im dispersen System in den Vordergrund treten und andere Erscheinungen verdecken können. Wir werden uns deshalb im folgenden mit den Eigenschaften der Grenzflächen beschäftigen.

Vergleichen wir einen Punkt A (Abb. 3) im Innern einer Phase, z. B. einer Flüssigkeit, mit einem an der Grenzfläche A<sup>1</sup>, z. B. gegen Luft, so bemerken wir, daß der erstere von allen Seiten von einer dichten Masse umgeben ist, während der letztere eine einseitige Massenanziehung, einen Zug von seiten der flüssigen Phase erfährt. Der Druck, mit dem die Grenzflächenschicht nach innen gezogen wird, heißt Binnendruck.

Denken wir uns einen Wassertropfen auf einer Unterlage, die er nicht benetzt, z. B. auf einem Blatt, so ist der Zug allseitig nach dem Zentrum gerichtet, d. h. der Wassertropfen sucht die Form einer Kugel anzunehmen,

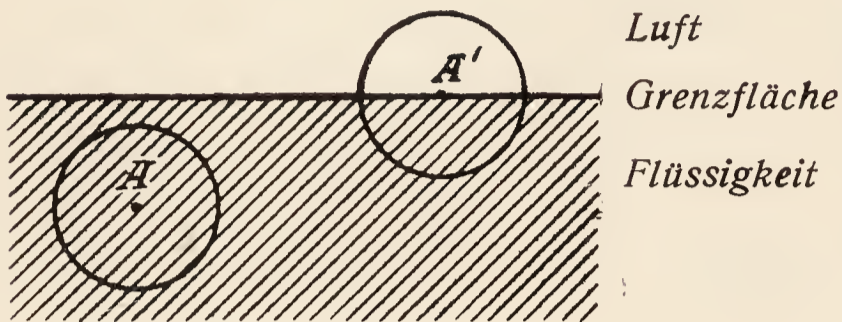


Abb. 3.

die kleinst mögliche Oberfläche zu bilden. Die Oberfläche verhält sich als ob eine elastische Haut den Tropfen umspannte. Lassen wir Wasser aus einer Röhre abtropfen, so bildet sich ein Tropfen aus, dessen Haut den Tropfen so lange festhält, bis sie infolge des zunehmenden Gewichts abreißt<sup>1)</sup>. Die

Ursache dieses Verhaltens ist die Oberflächenspannung ( $\sigma$ ). Ein Streifen Wasseroberfläche von 1 cm Länge sucht mit dem  $\sigma$  von ca. 0,075 g sich zusammenzuziehen, wenn man sie vergrößert, gerade so wie eine Seifenblase, wenn man sie durch Luftdruck auseinandertreibt. Jede Deformation der Wasserkugel, d. h. jede Vergrößerung der Oberfläche, bedingt Arbeit; sie hängt ab von der Größe der Oberfläche ( $\omega$ ) und der Oberflächenspannung ( $\sigma$ ).

$$\text{Oberflächenenergie} = \sigma \cdot \omega \text{ oder } \sigma = \frac{\text{Oberflächenenergie}}{\omega} \text{ ausgedrückt in } \frac{\text{dyn}}{\text{cm}}$$

Es gibt eine Menge Methoden zur Ermittlung der Oberflächenspannung. Teils beruhen sie auf Bestimmung der Form (Krümmung), welche die Oberfläche einer Flüssigkeit annimmt, teils auf Messung der Höhe, bis zu der eine Flüssigkeit in einer Kapillare aufsteigt, teils auf Untersuchung des Maximalgewichts, den ein Tropfen erreicht, bis er abreißt u. a. m. Eingehende Beschreibung findet sich in jedem größeren Physikbuch, sowie bei H. Freundlich, Kapillarchemie (vgl. auch S. 124 u. ff.).

Als Beispiele seien einige  $\sigma$  angeführt. Am häufigsten ist  $\sigma$  von Wasser ermittelt; es ist das höchste von allen Stoffen, die bei Zimmertemperatur flüssig sind (ausgenommen Quecksilber). Die verschiedenen Methoden geben ziemlich abweichende Werte. Sämtliche  $\sigma$  bedeuten hier die Oberflächenspannung gegen Luft.

	$\sigma$
Wasser . . . . .	71,7—76,8
Quecksilber . . . . .	436
Benzol . . . . .	28,8
Äthylalkohol . . . . .	22
Äthyläther . . . . .	16,5

<sup>1)</sup> Der Vergleich mit einer elastischen Membran hat allerdings nur beschränkte Gültigkeit, denn die Oberfläche wird zwar vergrößert oder verkleinert, aber nicht gedehnt, d. h. die Teilchen in der Oberfläche werden nicht voneinander entfernt oder sich genähert, sondern es werden (bei der Vergrößerung der Oberfläche) mehr Teilchen in die Oberfläche gedrängt bzw. daraus entfernt.

	$\sigma$
Glyzerin . . . . .	65
Essigsäure . . . . .	23,5
n-Buttersäure . . . . .	26,3
Chloroform . . . . .	26
Olivenöl . . . . .	32,7
Harz (geschmolzen und erstarrt) . . . . .	37,2—33,1
Leim . . . . .	48,3
Menschliches Serum . . . . .	45,4
Schellack . . . . .	36,7—30,4.

Auch die Gasteilchen an der Grenzfläche Flüssigkeit/Luft sind anderen Kräften unterworfen als im Innern des Gasraumes; sie erfahren einen Zug in der Richtung der flüssigen Phase, sie sind an der Grenzfläche verdichtet, und es findet an der Grenzschicht ein stetiger Übergang von der Flüssigkeit zum Gas statt. Analoge Erscheinungen finden wir überall da, wo sich Trennungsflächen ausbilden können, also an der Grenzschicht flüssig/gasförmig, flüssig/flüssig (bei nicht mischbaren Flüssigkeiten), gasförmig/fest, flüssig/fest, fest/fest. — Bei den Grenzschichten flüssig/gasförmig und flüssig/flüssig erkennen wir diese Kräfte an der Form der Trennungsfläche (konkav, konvex), die sich unter der Wirkung der Oberflächenspannung ausbildet. Bei der Trennungsfläche fest/gasförmig erkennen wir die Verdichtung an der Grenzfläche der gasförmigen Phase daran, daß es kaum möglich ist, die Gasschicht zu entfernen. Das ist der Grund, warum es so schwer fällt, hohe Vakua zu erzeugen; man evakuiert bei Gegenwart von Holzkohle, die durch eine noch größere Oberfläche dem Glasgefäß die anhaftende Gasschicht entreißt. Platinschwamm dient als Zündpille, weil er Gase an seiner Oberfläche verdichtet, die unter diesen Umständen sich unter Wärmeentwicklung chemisch verbinden.

Die Oberflächenspannung an den Grenzflächen zweier Flüssigkeiten kann nach denselben Methoden ermittelt werden, wie die an der Grenzfläche flüssig/gasförmig. Auch hier kann sich eine Trennungsfläche an der Grenze der beiden Phasen ausbilden, die jeder Veränderung der Oberflächenspannung folgt.

Einige  $\sigma$  seien hier angeführt:

	$\sigma$
Wasser/Benzol . . . . .	32,6
Wasser/Terpentinöl . . . . .	12,4
Wasser/Chloroform . . . . .	27,7
Wasser/Äthyläther . . . . .	9,69
Wasser/Isobutylalkohol . . . . .	1,76
Wasser/Harz . . . . .	19,8
Wasser/Olivenöl . . . . .	22,9
Alkohol/Olivenöl . . . . .	2,26

	$\sigma$
Rapsöl/Hühnereiweiß . . . . .	7,10
Olivenöl/Ochsengalle (9%) . . . . .	7,21
Olivenöl/Venetian. Seife ( $\frac{1}{4000}$ ) . . . . .	3,65
Olivenöl/Gummilösung . . . . .	14,9—10,2.

Eine Methode zur Messung der Grenzflächenspannung der dispersen Phase in einer Emulsion sei hier etwas ausführlicher beschrieben, da sie noch in kein Handbuch der Physik Eingang gefunden hat und wegen ihrer Vielseitigkeit gerade für die Kolloidforschung von hoher Bedeutung sein könnte.

E. Hatschek\*<sup>1)</sup> hatte Ölemulsionen durch Ultrafiltration in Öl und Wasser zerlegt. Hatschek zog daraus Schlüsse über den Durchmesser der Öltröpfchen bzw. die Porengröße von Ultrafiltern. Gegen diese Schlüsse hatte Verf. gewisse Bedenken, da ja Öltröpfchen beim Durchtritt durch die Filterporen ihre Form nicht beibehalten müssen, sondern sich zu fadenförmigen Zylindern ausziehen und damit ihren Durchmesser verkleinern können. — Im Verfolge des anschließenden Briefwechsels schlug H. Bechhold vor, den Druck zu berechnen und experimentell nachzuprüfen, welcher erforderlich ist, um eine Ölkugel in einer wässrigen Flüssigkeit zu deformieren.

Diese Berechnungen und Messungen hat E. Hatschek\*<sup>2)</sup> ausgeführt. Die Berechnungsweise ist abgekürzt folgende: Beim Eintritt in eine Kapillare verwandelt sich eine Kugel in einen Zylinder, der oben und unten von einem Meniskus begrenzt ist; der Einfachheit halber wird angenommen, die Menisken seien Halbkugeln. Es sei:

$R$  = Radius der Ölkugel,  
 $r$  = Radius der Kapillare,

dann ist  $R = nr$ .

$\sigma$  = Grenzflächenspannung in dyn/cm,  
 $p$  = Druck pro Flächeneinheit in der Emulsion,  
 $g$  = 980 (Beschleunigung der Gravitation),

dann ist  $p = \frac{\sigma N}{R g}$ .

$N$  ist annähernd  $= C(n - 1)$ , wobei  $C$  zwischen 1,8 und 1,9 liegt, man erhält dann  $p = \frac{\sigma C (n - 1)}{R g}$ , oder, falls man die Porengröße bestimmen

will,  $n = \frac{p R g}{C \sigma} + 1$ , oder, falls man die Oberflächenspannung be-

stimmen will,  $\sigma = \frac{p R g}{C (n - 1)}$ .

E. Hatschek prüfte die Formel auf ihre Richtigkeit, indem er den Druck bestimmte, der erforderlich ist, damit eine Quecksilber- oder eine



Ölkugel (Nitrobenzol) sich so weit deformiert, daß sie in eine schmale Kapillare eintritt, und kam zu befriedigenden Resultaten.

Um eine Vorstellung zu geben, welche Drucke hier in Betracht kommen, seien einige Beispiele angeführt. Um einen Quecksilbertropfen vom Radius 0,111 cm innerhalb Wasser in eine Kapillare vom Radius  $r$  zu zwängen, war eine Wassersäule von  $p$ -Zentimetern erforderlich.

$r$ in cm	$p$ in cm Wassersäule (berechnet)	$p$ (beobachtet)
0,0255	21,9	20,5
0,0112	58,65	62,0—63,2.

Bei Öl-Wasseremulsionen mit einem Durchmesser der Öltröpfchen von  $0,4 \mu$  ist ein Druck von 20 Atmosphären erforderlich, um sie durch Poren vom Durchmesser  $75 \mu\mu$  zu pressen. Nach der Theorie muß es gelingen, eine Ölemulsion je nach dem angewandten Drucke klar oder trübe durch ein Filter zu pressen. — Die Annahme wird durch einen Versuch von H. Bechhold bestätigt. Eine Ölemulsion in Wasser wurde durch ein 3%iges Ultrafilter filtriert; unter 6 Atm. war das Filtrat klar, dann wurde der Druck auf 10 Atm. gesteigert, das Filtrat wurde trübe; dann wurde mit dem Druck nachgelassen, und das Filtrat wurde wieder klar. — Auch bei der Ultrafiltration von Lezithinsolen (Bechhold\*) und Neuschloßz) wurde eine ähnliche Abhängigkeit vom Druck festgestellt und daraus eine überaus geringe Grenzflächenspannung der Lezithintröpfchen ( $\sigma < 1,6$ ) festgestellt.

Meines Erachtens liegt die größte Bedeutung der Methode in der Möglichkeit, die Oberflächenspannung kleiner flüssiger oder halbflüssiger Gebilde (z. B. von Blutkörperchen) zu messen, und sie gibt uns im Anschluß daran neue Gesichtspunkte für den Durchtritt flüssiger und halbflüssiger Gebilde durch Membranen.

Einen Gedanken möchte ich hier noch andeuten, der sich mir aufzwingt: Die durch die Oberflächenspannung bedingte günstigste Form ist die Kugel. Scheidet sich aus einer Flüssigkeit ein festes Gebilde als Kristall ab, so erkennen wir, daß hier Kräfte wirksam sind, welche entgegen der Oberflächenspannung die Oberfläche vergrößern. Nun wissen wir aus der mikroskopischen Beobachtung von Kristallisationsvorgängen, daß meist zunächst kugelförmige Gebilde auftreten, später kristallinische Formen mit abgerundeten Ecken und erst in noch späteren Stadien echte Kristalle. Es gehört also ein gewisses Verhältnis der Masse zur Oberfläche dazu, um, entgegen der Oberflächenspannung, der festen Phase die von ebenen Flächen begrenzte Oberfläche aufzuzwingen; ist die Oberfläche im Verhältnis zur Masse zu groß, so überwiegt die Oberflächenspannung die richtenden Kristallisationskräfte. Da sich nun leicht die Vergrößerung der Oberfläche berechnen läßt, die derselbe Stoff beim Übergang aus der Kugel zum Kri-

stall erfährt, und da sich ferner die Minimalgröße beobachten läßt, bei der ein Stoff aus der Tröpfchenform in den kristallisierten Zustand übergeht, so ergibt sich damit die Möglichkeit für die Lösung zahlreicher Probleme, wie z. B. die bei der Kristallisation wirksamen Kräfte, Oberflächenspannung fester Körper gegen ihre Lösungen, Herabsetzung der Kristallisationsfähigkeit durch Gegenwart von Kolloiden.

Bringt man einen Tropfen Öl auf Wasser, so breitet er sich auf der Wasserfläche aus. Dieser Vorgang findet statt, weil die Oberflächenspannung des Wassers gegen Luft größer ist, als die Grenzflächenspannung von Wasser gegen Öl plus Oberflächenspannung von Öl gegen Luft (Begründung in jedem größeren Physikbuch).

$$\sigma_{\text{Wasser/Luft}} > \sigma_{\text{Wasser/Öl}} + \sigma_{\text{Öl/Luft}}$$

$$75 \qquad \qquad 22,9 \qquad + \qquad 32,7$$

Allgemein gesprochen: Eine Flüssigkeit 2 breitet sich auf der freien Oberfläche einer Flüssigkeit 1 aus, wenn

$$\sigma_1 > \sigma_2 + \sigma_{1/2}$$

$\sigma_1$  = Oberflächenspannung von Flüssigkeit 1 gegen Luft

$\sigma_2$  = „ „ „ „ 2 „ „

$\sigma_{1/2}$  = „ „ „ „ 1 „ Flüssigkeit 2.

Ebenso breitet sich eine Flüssigkeit, eine Suspension oder ein Kolloid 3 an der gemeinschaftlichen Grenzfläche zweier Flüssigkeiten 1 und 2 aus, wenn

$$\sigma_{1/2} > \sigma_{2/3} + \sigma_{1/3}$$

Dieser Vorgang ist biologisch von der allergrößten Wichtigkeit. Es ergibt sich daraus, daß sich zahlreiche Flüssigkeiten an der Grenzfläche anderer Flüssigkeiten oder fester Körper ausbreiten und eine Hülle um sie bilden müssen.

Die Verminderung der Oberflächenspannung zwischen zwei Grenzflächen ist der Vorläufer der Mischung, der Lösung; zwischen zwei beliebig mischbaren Flüssigkeiten besteht bei Temperaturgleichheit keine Grenzflächenspannung. Wir werden S. 35 u. ff. bei Besprechung der Oberflächenhäute uns eingehender mit der Ausbreitung gelöster Stoffe an der Grenzfläche beschäftigen. Wir werden sehen, daß zahlreiche organisierte Gebilde, ja selbst Bewegungen des Protoplasmas und niederer Tiere, sich auf diese Erscheinungen der Oberflächenspannung zurückführen lassen, und es bleibt ein unvergängliches Verdienst G. Quinckes, diesen Zusammenhang zwischen einem rein physikalischen Vorgange und den Phänomenen der belebten Natur aufgedeckt zu haben.

Auch bei festen Körpern sind die Punkte im Innern der Phase (vgl. S. 14) allseitig wirkenden, an der Grenzfläche einseitig nach innen

gerichteten Anziehungen unterworfen. Dadurch können an der Grenzfläche freie nach außen gerichtete Valenzen auftreten die von H a b e r und von L a n g - m u i r\*) zur Erklärung der Adsorption herangezogen wurden. — Auch für die B e n e t z b a r k e i t dürften diese Grenzflächenvalenzen eine Rolle spielen.

Die Oberflächenspannung fester Körper kann daraus abgeleitet werden, daß sehr fein verteilte Substanzen flüchtiger und leichter löslich sind als die gleichen Substanzen grob verteilt; aus der verschiedenen Löslichkeit erklärt sich auch die Tatsache, daß sich hydrophobe Kolloide nur in solchen Dispersionsmitteln herstellen lassen, in denen sie vollkommen unlöslich sind (vgl. S. 78). Die geringste Löslichkeit gibt ihnen Gelegenheit, aus der dispersen Phase in gröbere Teilchen überzugehen. — Der direkten Messung ist die Oberflächenspannung fester Körper nur in beschränktem Maße zugänglich. —

**Grenzflächen von Lösungen.** Wenn in einer der Phasen, oder in beiden, Stoffe gelöst sind, so ist im allgemeinen die Konzentration an den Grenzflächen eine andere als im Innern. Diese Konzentrationsänderung an der Grenzfläche bezeichnet man als Adsorption. Ein Stoff konzentriert sich in der Grenzfläche, wenn er die Grenzflächenspannung erniedrigt; dies trifft für die allermeisten Adsorptionserscheinungen zu. Nur einige anorganische Salze erhöhen die Oberflächenspannung von Wasser und sind demgemäß an der Grenzschicht weniger konzentriert als im Innern der Lösung. Der letztere Vorgang der „negativen Adsorption“ ist für die Verteilung der Salze in der Zelle von Bedeutung.

Die „Adsorption“, welche für die Kolloidforschung von höchster Bedeutung ist, werden wir im folgenden Abschnitt vom Gesichtspunkte der Verteilung eines gelösten Stoffes zwischen zwei Phasen besprechen, auch sei hier auf S. 35 (Oberflächenhäute) verwiesen.

## Chemische Bindung, Lösung, Adsorption.

Wir sahen, daß die Kolloide Zweiphasen-Systeme sind, und es erhebt sich für uns die Frage, wie ein dritter Stoff sich zwischen jenen beiden Phasen verteilt<sup>1)</sup>.

### Chemische Bindung.

Als Beispiel sei eine nicht umkehrbare chemische Reaktion gewählt. — Nehmen wir eine Aufschwemmung von kohlensaurem Barium als disperse Phase in Wasser, so entspricht diese der Lösung eines hydrophoben Kolloids. Lassen wir zu jener Aufschwemmung Schwefelsäure tropfen, so wird diese

<sup>1)</sup> Es soll hier der Ausdruck „Verteilung“ im allgemeinsten Sinne gebraucht werden, während er in der physikalischen Chemie nur in dem Sinne der Verteilung eines Stoffes zwischen zwei Lösungsmitteln gebraucht wird.

zunächst vollkommen gebunden. Durch kein Reagens läßt sich freie Schwefelsäure in dem Wasser nachweisen, solange noch kohlen saures Barium in der Aufschwemmung vorhanden ist<sup>1)</sup>. Fahren wir mit dem Zusatz von Schwefelsäure fort, so tritt plötzlich ein Moment ein, wo überhaupt keine Schwefelsäure mehr vom Bariumkarbonat gebunden wird, soviel wir auch beifügen mögen; aller Überschuß verbleibt in dem Wasser. Wir pflegen zu sagen, daß zwischen dem kohlen sauren Barium und der Schwefelsäure eine chemische Reaktion vor sich geht, daß zwischen dem Ba und SO<sub>4</sub> eine chemische Bindung besteht. Ba hält eine ganz bestimmte Menge SO<sub>4</sub> fest. Man kann so viel Wasser beifügen, als man mag: es wird kein SO<sub>4</sub> mehr dem BaSO<sub>4</sub> entzogen, der Prozeß ist nicht umkehrbar.

### Lösung.

Emulgieren wir Schwefelkohlenstoff in Wasser und fügen z. B. wenig Brom zu, so wird die ganze Flüssigkeit braun gefärbt. — Lassen wir den Schwefelkohlenstoff sich zu Boden setzen, so sehen wir, daß das Wasser hellbraun, der Schwefelkohlenstoff dunkelbraun gefärbt ist. Je mehr Brom wir zusetzen, desto dunkler werden Wasser und Schwefelkohlenstoff gefärbt, letzterer aber stets stärker als ersteres. — Verfolgen wir den Vorgang quantitativ, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen: Die Konzentration des Broms in Schwefelkohlenstoff sei in einem bestimmten Fall  $c$  (Schwefelkohlenstoff), in Wasser  $c$  (Wasser) und  $\frac{c \text{ (Schwefelkohlenstoff)}}{c \text{ (Wasser)}} = n$ , d. h. das Verteilungsverhältnis des Broms in einem bestimmten Fall sei  $n$ .

Verdoppeln wir die Menge des Schwefelkohlenstoffes wie des Wassers und prüfen dann, wieviel Brom in den Flüssigkeiten ist, so werden wir finden, daß in beiden die Konzentration auf die Hälfte gesunken, also das Verteilungsverhältnis noch immer  $n$  ist. Verdoppeln wir die Wassermenge, so wird seine Färbung nur wenig schwächer: es tritt Brom aus dem Schwefelkohlenstoff in das Wasser über. Messen wir den Bromgehalt in den beiden Flüssigkeiten, so werden wir

$ac$  (Schwefelkohlenstoff) und im Wasser  $bc$  (Wasser) finden, und zwar wird  $\frac{ac \text{ (Schwefelkohlenstoff)}}{bc \text{ (Wasser)}} = n$  sein.

Wie wir auch die Menge der Lösungsmittel oder des Broms verändern, stets finden wir als Verteilungsverhältnis  $n$ . Wir können daher sagen,  $n$  ist eine Konstante und schreiben  $\frac{c}{c_1} = k$ .

<sup>1)</sup> Während die Salzbildung beim Mischen von gelösten Säuren und Basen unendlich rasch erfolgt, nimmt sie bei kolloiden Lösungen (und natürlich auch bei gröberer Suspensionen) einen zeitlichen Verlauf (Vorländer und Häberle\*).

Diese Gleichung ist charakteristisch für die Verteilung eines Stoffes zwischen zwei Phasen, in denen er sich löst. Der Prozeß ist reversibel (umkehrbar); es besteht ein bewegliches Gleichgewicht. Der Verteilungssatz ist von M. Berthelot und Jungfleisch (1872) aufgestellt, doch spricht man auch häufig von Henry'scher Verteilung, obgleich dieser Ausdruck korrekterweise nur für die Verteilung eines Gases zwischen flüssiger und Gasphase (proportional dem Druck) gilt.

Das Verteilungsverhältnis  $\frac{c}{c_1} = k$  stimmt nur für den Fall, daß das Molekulargewicht des verteilten Stoffes in beiden Lösungsmitteln das gleiche ist.

Trifft dies nicht zu, so formuliert sich die Gleichung  $\frac{c_a}{c_b} = k$ , wobei a und

b die Verschiedenheit des Molekulargewichts in den beiden Lösungsmitteln ausdrücken. — W. Nernst hat den Verteilungssatz in dieser Weise präzisiert. So besitzt z. B. Benzoesäure in Wasser das einfache Molekulargewicht, besteht jedoch in Benzol zumeist aus Doppelmolekülen. Dementsprechend formuliert sich hier das Verteilungsverhältnis  $\frac{c \text{ (Wasser)}}{V_c \text{ (Benzol)}} = k$ .

### Adsorption.

Eine dritte Verteilungsmöglichkeit finden wir besonders bei den Kolloiden, wo nicht die Gesamtmasse der dispersen Phase in Aktion tritt, sondern nur die Oberfläche. Das Verteilungsverhältnis, welches wir nun besprechen wollen, bezeichnen wir als Adsorption. — Suspendieren wir in Wasser einen Stoff, bei dem wir von vornherein annehmen können, daß er weder eine chemische Verbindung eingeht, noch Lösungsvermögen besitzt, z. B. gereinigte Kohle. Wir wissen, daß Kohle Farblösungen mehr oder minder zu entfärben vermag, dient sie doch zum Aufhellen dunkler Zuckersäfte und dem Organiker zur Entfärbung dunkler Lösungen. Wir fügen der Suspension von Kohlepulver in Wasser Brom zu und werden nun folgendes beobachten. Bringen wir sehr wenig Brom in das Wasser, so wird dieses fast vollkommen entfärbt, setzen wir mehr zu, so geht noch ein erheblicher Teil an die Kohle, doch nimmt das Wasser etwas Braunfärbung an, bei weiterem Zusatz von Brom färbt sich das Wasser intensiv, und die Kohle vermag verhältnismäßig nur noch wenig aufzunehmen. Auch dieser Prozeß ist reversibel, auch hier erfolgt die Verteilung des Broms zwischen Kohle und Wasser in einer gewissen Gesetzmäßigkeit. Wir können jedoch nicht, wie bei einem Lösungsmittel, von der Konzentration der dispersen Phase sprechen. Es hat sich eingebürgert, beim Versuch die Gewichtseinheit der dispersen Phase einzusetzen, und es hat sich diese Wahl im allgemeinen bewährt. Nennen wir z. B. x die Brommenge in Millimol, die von mg Kohle aus einer Lösung adsorbiert wird, und c die Konzentration des Broms in Wasser nach der Adsorption. Hat man es mit Stoffen von unbekanntem Molekular-

gewicht zu tun, so bedeuten  $x$  das Gewicht in Milligramm und  $c$  die Gewichtsmenge, welche in 1000 ccm Wasser nach Herstellung des Adsorptionsgleichgewichts noch vorhanden ist. Freundlich kam empirisch zu der Beziehung

$$\frac{x}{m} \frac{1}{c^n} = k; \quad \frac{x}{m} = c'; \quad \frac{c'}{c^n} = k$$

in welcher der Exponent  $\frac{1}{n}$  stets  $< 1$  ist. — Eine einfache Überlegung

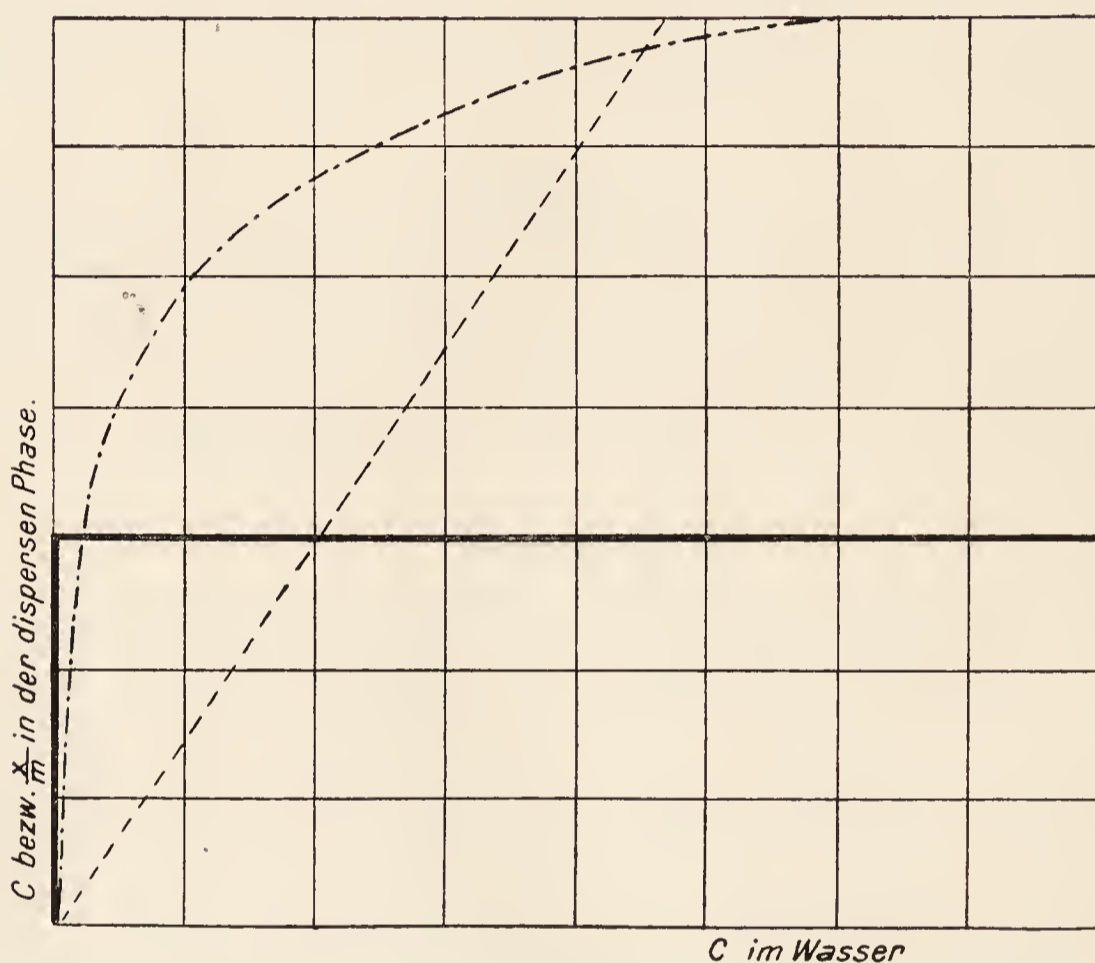


Abb. 4.

Verteilungskurve eines Stoffs bei chemischer Bindung (—), Lösung (---) und Adsorption (-.-.-).

zeigt folgendes:  $n$  sei 3 und  $k$  sei 20, dann ist die Gleichung erfüllt, wenn  $\frac{x}{m}$  in der Kohle = 200,  $c$  (Wasser) = 1000 ist. — Ist die Bromlösung jedoch sehr verdünnt, so ist die Gleichung erfüllt, wenn z. B.  $\frac{x}{m} = 20$ ,  $c = 1$  ist.

Werden in beiden Fällen z. B. 1 g Kohle pro Liter Bromlösung verwendet, so wird im ersten Falle die Kohle 20% ihres Gewichtes an Brom aufnehmen und die Konzentration der ursprünglichen Lösung von 1200 mg Brom im Liter nur auf 1000 mg im Liter herabsetzen, während im zweiten Falle die Kohle wohl nur 2% ihres Gewichtes an Brom aufnimmt, aber hierdurch die ursprüngliche Bromkonzentration von 21 mg auf 1 mg im Liter sich vermindert. Während also in der konzentrierten Lösung nach Einstellung des Adsorptionsgleichgewichtes noch mehr als 83% des ursprüng-

lich vorhandenen Broms nicht absorbiert bleiben, wird aus der verdünnten Lösung fast das ganze Brom durch Adsorption entfernt.

Wenn es sich nicht um die Feststellung von Konstanten handelt, ist die direkte graphische Darstellung der Versuchsergebnisse das einfachste. Die Konzentration im Wasser (dem Dispersionsmittel) trägt man auf der Abszisse auf. Auf der Ordinate verzeichnet man die von der dispersen Phase adsorbierte Menge (Differenz zwischen der Gesamtmenge des eingebrachten Stoffes und dem in Lösung verbliebenen Teil). Die Schnittpunkte sind die experimentell ermittelten Punkte der Kurve. Die Linien und Kurven belehren uns in einfachen Fällen sofort, ob bei der Verteilung chemische Bindung, Lösung oder Adsorption vorliegt, wie uns Abb. 4 lehrt.

Der ausgezogene Strich (—) ist die graphische Darstellung eines nicht umkehrbaren chemischen Vorganges; 3 Mol  $\text{BaCO}_3$  seien in Wasser aufgeschwemmt und es werde Schwefelsäure zugesetzt. Aus der graphischen Darstellung ersieht man sofort, daß 3 Mol  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gebunden werden, d. h. im Wasser ist überhaupt keine freie  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; bei weiterem Zusatz nimmt die disperse Phase keine weitere Säure auf, sie verbleibt im Dispersionsmittel.

Die gebrochene Gerade (— — — —) ist die graphische Darstellung der Verteilung einer Substanz zwischen zwei Lösungsmitteln. Die Strichpunktcurve (— · — · —) ist eine Adsorptionskurve.

Für die rechnerische Darstellung der Adsorptionsvorgänge wird obige Gleichung logarithmiert; so erhält man

$$\log \frac{x}{m} = \log k + \frac{1}{n} \cdot \log c.$$

Dies ist die Gleichung einer Geraden. — Trägt man die Logarithmen der gefundenen Werte von  $\frac{x}{m}$  und  $c$  für verschiedene Konzentrationen des auf seine Adsorbierbarkeit zu untersuchenden Stoffes in ein rechtwinkliges Koordinatensystem ein, so sollen diese Punkte auf einer Geraden liegen (sofern der Stoff einer rein mechanischen Adsorption unterliegt).

Als möglichst einfaches Beispiel wollen wir die Kurven und Daten wählen, welche H. Freundlich\*<sup>1)</sup> bei seinen Adsorptionsversuchen mit Kohle gegen einige Fettsäuren ermittelte.

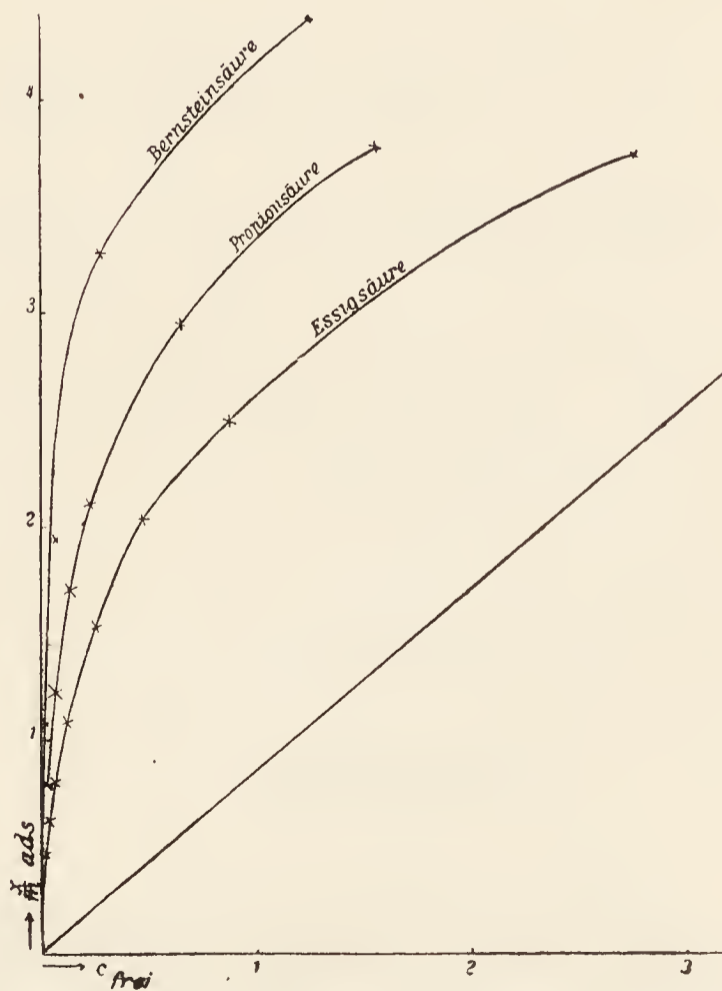


Abb. 5.

Adsorption von Fettsäuren durch Kohle (nach H. Freundlich).

Abb. 5 zeigt die Adsorptionskurven von Essigsäure, Propionsäure und Bernsteinsäure in der direkten graphischen Darstellung, wie wir sie auf S. 23 beschrieben.

Sie ergeben sich direkt aus folgenden etwas verkürzt wiederholten Daten Freundlichs:

Essigsäure		Propionsäure		Bernsteinsäure	
$c \left( \frac{\text{Millimole}}{\text{ccm}} \right)$	$\frac{x}{m} \left( \frac{\text{Millimole}}{\text{g Kohle}} \right)$	$c \left( \frac{\text{Millimole}}{\text{ccm}} \right)$	$\frac{x}{m} \left( \frac{\text{Millimole}}{\text{g Kohle}} \right)$	$c \left( \frac{\text{Millimole}}{\text{ccm}} \right)$	$\frac{x}{m} \left( \frac{\text{Millimole}}{\text{g Kohle}} \right)$
0,0181	0,467	0,0201	0,785	0,0076	1,09
0,0616	0,801	0,0516	1,22	0,0263	1,70
0,2677	1,55	0,2466	2,11	0,0477	1,95
0,8817	2,48	0,6707	2,94	0,2831	3,26
2,785	3,76	1,580	3,78	1,161	4,37

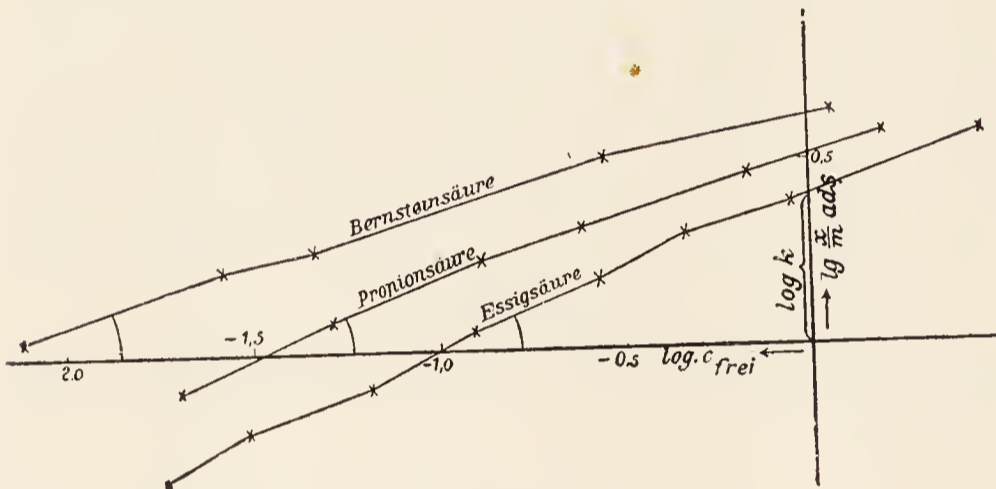


Abb. 6.  
(Nach H. Freundlich.)

Abb. 6 zeigt die Verbindungslinien der Logarithmen dieser Daten; dabei ist zu beachten, daß alle Logarithmen unter 1 negativ sind.

Die Tangente vom Neigungswinkel der Verbindungslinien (Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure) mit der Abszisse ( $\log c$ ) ist der Exponent  $\frac{1}{n}$ .

Das Stück der Ordinate  $\left( \log \frac{m}{x} \right)$  vom O-Punkt (Achse) bis zum Schnittpunkt mit den Verbindungslinien ist  $\log k$ .

Es betragen für

Essigsäure . . . . .	$\frac{1}{n} = 0,425$	$k = 2,606$
Propionsäure . . . . .	$\frac{1}{n} = 0,354$	$k = 3,463$
Bernsteinsäure . . . . .	$\frac{1}{n} = 0,274$	$k = 4,426.$

Da die beobachteten Werte nicht genau in einer Linie liegen, wie Abb. 6 zeigt, so muß man mittels eines Transporteurs einen Mittelwert für den Winkel suchen, dessen Tangente uns  $n$  gibt. Ebenso wird  $\log k$  nicht aus dem Schnittpunkt des letzten Verbindungsstückes zu ermitteln sein, sondern aus dem Mittelwert.



Der Exponent  $\frac{1}{n}$  bedingt die Krümmung der Kurve; er variiert in nur mäßigen Grenzen. — Wenn auch schon erhebliche Ausnahmen konstatiert wurden, so bewegt er sich doch meist zwischen 0,5 und 0,8, wie H. Freundlich in seinen zahlreichen Untersuchungen feststellen konnte.

Die Konstante  $k$  in der Adsorptionsformel ist im idealen Fall für den adsorbierten Stoff so charakteristisch wie  $k$  in der Verteilung zwischen zwei Lösungsmitteln.

Eine der vielen Komplikationen liegt darin, daß bei der dispersen, adsorbierenden Phase nicht die Masse in Betracht kommt, die durch Wägung oder Messung leicht zu bestimmen ist, sondern die Oberfläche, welche bei gleichem Gewicht sehr verschieden sein kann. Daß in der Tat nicht die Masse, sondern die Oberfläche der dispersen Phase für die Adsorption wesentlich ist, ergibt sich aus folgendem. Freundlich und Schucht\*<sup>1)</sup> hatten Farbstoffe durch amorphe, d. h. kolloide Quecksilbersulfidflocken adsorbieren lassen. Als nun das HgS kristallinisch wurde, gingen die Farbstoffe wieder in die Lösung zurück. Wir haben hier ein Gegenstück zu der Enzymwirkung, wo das adsorbierte Enzym wieder frei wird (z. B. Pepsin), wenn das adsorbierende Substrat (Fibrin) seine Oberfläche verändert, indem es gelöst wird. — W. Mecklenburg\*<sup>1)</sup> konnte sogar verschiedene Kurven bei der Adsorption von Phosphorsäure durch kolloide Zinnsäure und von Arsenik durch Eisenoxydhydrat erhalten, wenn er von Lösungen gleicher Konzentration ausgehend Zinnsäure und Eisenoxydhydrat bei verschiedenen Temperaturen fällte. Je niedriger die Bildungstemperatur der Zinnsäure bzw. des Eisenoxydgels war, desto mehr Phosphorsäure bzw. Arsenik wurde adsorbiert. Dies ist nicht anders zu deuten, als daß bei gleicher Masse des Adsorbens seine Oberfläche je nach der Entstehungstemperatur eine andere ist. — Für biologische Vorgänge ist es besonders bedeutsam, daß bei hydrophilen Kolloiden mit Zunahme der Quellung das Adsorptionsvermögen abnimmt (Abderhalden und Fodor\*<sup>1)</sup>).

Die Adsorption in ihrer reinsten Form ist eine Erscheinung, welche bedingt ist durch die Verminderung der Oberflächenspannung des Lösungsmittels seitens des gelösten Stoffes, an der Grenzfläche zwischen Lösungsmittel und Adsorbens. G. Quincke hat im Jahre 1888 gezeigt, daß Stoffe, welche die Oberflächenspannung zwischen Lösungsmittel und disperser Phase erniedrigen, sich an der dispersen Phase anreichern, eine Hülle um dieselbe bilden müssen. H. Freundlich hat auf Grund des Gibbsschen Theorems<sup>1)</sup> die Theorie der Adsorptionserscheinungen aus-

<sup>1)</sup> Das Gibbssche Theorem sagt: Ein gelöster Stoff wird positiv adsorbiert, wenn er die Oberflächenspannung erniedrigt, negativ adsorbiert, wenn er sie erhöht. W. Gibbs hat allerdings diese Beziehungen nicht für flüssige Lösungen, sondern für ein Gasgemisch abgeleitet. — Wichtig ist ferner der W. Gibbssche Satz, daß eine kleine Menge eines gelösten Stoffes zwar die Oberflächenspannung stark erniedrigen, sie aber nicht stark erhöhen kann (Begründung in H. Freundlichs Kapillarchemie).

gebaut und experimentell eingehend begründet. — Charakteristisch ist die starke Erniedrigung der Oberflächenspannung von Wasser durch Fette, Fettsäuren, Seifen, Eiweiß und seine Abbauprodukte, Galle, Enzyme; es ist somit nicht überraschend, daß diese Substanzen hervorragend leicht adsorbiert werden; man nennt solche Stoffe oberflächenaktiv oder kapillarakktiv.

Die Untersuchungen über Adsorption sind zumeist mit festen Pulvern, hydrophoben Kolloiden und Gelen als Adsorbens ausgeführt; für biologische Fragen sind Studien über die Adsorption durch hydrophile Sole von besonderer Wichtigkeit; man denke nur an die Vorgänge im Blut. — Von solchen Untersuchungen ist die erste von H. Bechhold\*<sup>4</sup>) über die Verteilung von Methylenblau zwischen Wasser und Serumeiweiß. Das Volumen der Lösung wurde bei der Ultrafiltration annähernd aufrechterhalten und die Verteilung an dem durch Ultrafiltration gewonnenen wässerigen Filtrat bestimmt. Es zeigte sich, daß aus sehr verdünnten Methylenblaulösungen der größte Teil von dem Eiweiß festgehalten wird, während mit zunehmender Konzentration sich die Verteilung zugunsten des Wassers verschiebt. Die Kurve ähnelt einer Adsorptionskurve.

Auf Grund unserer bisherigen Darlegungen sollte man glauben, daß nichts leichter sei, als an Hand der Verteilungskurven zwischen Lösungsmittel und Adsorbens zu beurteilen, ob eine chemische Bindung, Verteilung zwischen zwei Lösungsmitteln oder Adsorption vorliegt. — Betrachten wir jedoch die experimentell gefundenen Daten, so finden wir, daß nur in seltenen Fällen Beobachtung und Berechnung gut stimmen.

Diese Divergenz hat zur Aufstellung anderer Formeln geführt, wobei folgende Überlegungen maßgebend waren: Nach der Formel S. 22 müßte aus einer Lösung um so mehr adsorbiert werden, je konzentrierter sie ist. In Wahrheit wurden aber in vielen Fällen Sättigungsgrenzen erreicht. Dies erklärt sich auf folgende Weise: Jede Grenzfläche kann nur eine Schicht von ganz bestimmter Dicke adsorbieren, und es tritt Sättigung ein, wenn die Schicht mit adsorbierten Molekeln gefüllt ist. Dem suchen in Verein mit den Beobachtungen die Formeln von Arrhenius\*<sup>1</sup>), Rob. Marc\*<sup>1</sup>) und C. G. Schmidt\*) Rechnung zu tragen.

Schon die Frage, ob Adsorption oder Lösung, ist häufig schwierig zu entscheiden, wenn die gelöste Substanz in der dispersen Phase ein anderes Molekulargewicht hat als im Lösungsmittel (vgl. S. 21). Die Verteilungskurve kann dann ganz die Gestalt einer Adsorptionskurve annehmen, und man muß zur Entscheidung der Frage die Gesamtheit der Umstände berücksichtigen. So fand z. B. W. Biltz\*<sup>2</sup>), daß die Verteilung von arseniger Säure zwischen Eisenoxydgel und Wasser nach der Gleichung

$$\frac{x}{m} \text{ adsorbiert} \\ \frac{C^{1/5} \text{ frei}}{\quad} = 0,631$$

erfolgt. Wollte man hier an eine feste Lösung der arsenigen Säure im Eisenoxydgel denken, so müßte man annehmen, daß die arsenige Säure im Eisenoxydgel ein fünfmal kleineres Molekulargewicht hat als im Wasser. Aus anderen Beobachtungen wissen wir aber, daß die arsenige Säure in Wasser im großen ganzen in einfache Molekeln zerfällt, somit ist die Annahme einer Lösung im Eisenoxydgel ausgeschlossen.

Die nachstehenden Darlegungen werden zeigen, daß zahlreiche Ursachen auch den Verlauf der Adsorptionskurve stark ändern können; man wird solche Fälle am besten mit L. Michaelis als „anomale Adsorption“ bezeichnen<sup>1)</sup>. Bei der Behandlung von Lösungen mit Adsorbentien wird nämlich nicht nur der gelöste Stoff adsorbiert, sondern auch das Lösungsmittel, so daß sozusagen ein Wettbewerb beider um das Adsorbens eintritt (Wo. Ostwald und Izaguirre\*). Dafür gibt Gurwitsch\*) interessante Beispiele; er fand, daß ein 94,7%iger Alkohol nach der Filtration durch Fullererde auf 98,9% stieg, während bei der gleichen Filtration ein 9,16%iger Alkohol auf 7,0% abfiel. Im wasserarmen Alkohol findet also eine stärkere Adsorption des Wassers, in sehr wasserreichem Alkohol eine stärkere Adsorption des Alkohols statt. Ganz ähnliche Resultate wurden bei wässrigen Essigsäurelösungen und bei Benzol-Chloroformgemischen erhalten.

Ferner kann z. B. ein Adsorbens infolge Quellung mehr Wasser als gelöste Stoffe aufnehmen und dadurch eine negative Adsorption vortäuschen. So fanden z. B. Herzog und Adler\*), daß Hautpulver aus Zucker- und Eiweißlösungen mehr Wasser als Zucker bzw. Eiweiß entzieht, infolgedessen die Lösung am Schluß konzentrierter erscheint, als zu Beginn des Versuches.

Durch die hohe Konzentration, welche der adsorbierte Stoff an der dispersen Phase erlangt, können Zustandsänderungen mit demselben vor sich gehen; er kann sich z. B. als feste Substanz abscheiden. Man hat z. B. beobachtet, daß Kohle, welche mit einem gelösten Teerfarbstoff geschüttelt wurde, den grünen Metallschimmer und den Dichroismus des festen Farbstoffes zeigt; Eiweiß kann an der Grenzfläche koagulieren. Mit diesen Zustandsänderungen können weitgehende Veränderungen einhergehen. An einigen Beispielen sei dies ausgeführt: Die sog. basischen Teerfarbstoffe sind Salze, bestehend aus einer starken Säure, meist Salzsäure, und einer schwachen Farbbase. Die wässrige Lösung ist hydrolytisch stark dissoziiert, die freie Farbbase zeigt mehr oder minder kolloiden Charakter und wird auf alle Fälle stark adsorbiert. H. Freundlich und G. Losev\*)

---

<sup>1)</sup> Sicherlich tritt auch häufig der Fall ein, daß eine Suspension oder ein entsprechendes Kolloid in die Grenzfläche zwischen zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten oder zwischen eine Flüssigkeit und einen festen Körper gedrängt wird (vgl. S. 40). Einen solchen Vorgang bezeichnet man mit Reinders besser als Adhäsion. Von der Adsorption unterscheidet er sich dadurch, daß er keinen reversiblen Gleichgewichtszustand darstellt. — F. B. Hofmann\*) zieht für die Erklärung der normalen Adsorption die Benetzungserscheinungen heran, eine Betrachtungsweise, die sehr beachtenswert ist.

konnten nun zeigen, daß die Farbbasen, welche durch Kohle aus Neufuchsin und Kristallviolett adsorbiert wurden, an der Oberfläche der Kohle eine Veränderung erlitten hatten, es waren daraus Stoffe mit ganz anderen Eigenschaften geworden, wahrscheinlich wasserunlösliche Kondensationsprodukte, wie sie bereits A. v. Baeyer in Substanz hergestellt hatte. Diese chemisch veränderten Substanzen sind bei basischen Farbstoffen die Farben an der Textilfaser (vgl. auch Karczag, S. 101).

Nun müssen wir uns in Erinnerung rufen, daß die reine Adsorption ein Gleichgewichtszustand ist, veränderlich mit der Konzentration des gelösten Stoffes. Wird der Lösung der betr. Stoff entzogen und dabei unlöslich (irresolubel), wie in dem oben angeführten Beispiel der basischen Farbstoffe, so kann sich kein Gleichgewichtszustand ausbilden: In dem Maße, als Farbstoff unlöslich wird, muß die Kohle oder Faser von neuem Farbstoff adsorbieren, und der Prozeß ginge so lange fort, bis aller Farbstoff aus der Lösung adsorbiert wäre. In dem vorliegenden Fall findet der Prozeß allerdings ein vorzeitiges Ende durch die Anhäufung der hydrolytisch abgespaltenen Salzsäure, die ein gewisses Lösungsvermögen für das farbige Kondensationsprodukt besitzt. — Bei gelösten Seifen, die in Fettsäure und freies Alkali hydrolytisch gespalten sind, wird beim Waschen eine starke Verschiebung des Adsorptionsgleichgewichtes erfolgen, worauf Wilh. Ostwald\*<sup>1)</sup> aufmerksam gemacht hat. Die Fettsäure wird von dem Gewebe, der Haut adsorbiert, und es muß demzufolge in der Lösung eine weitere Hydrolyse, d. h. Abspaltung von Alkali stattfinden. — Auch die Aufnahme der Salze seitens der Pflanzenwurzel erfolgt nach Baumann und Wieler in der Weise, daß die Base adsorbiert und die abgespaltene Säure an den Boden abgegeben wird.

In anderen Fällen können wir den gelösten Stoff der Lösung vollkommen entziehen, z. B. Eiweiß aus Harn durch Kohle, Kieselgur oder Mastixemulsion als Adsorbens.

Versuchen wir uns die Adsorptionskurve für die soeben geschilderten Vorgänge (insbesondere bei der Farbstoffixierung) vorzustellen, so werden wir finden, daß sie der Kurve eines nicht umkehrbaren chemischen Vorganges zum Verwechseln ähnlich sieht. — Auf der andern Seite ergeben umkehrbare chemische Reaktionen (Gleichgewichtsreaktionen) Kurven, die einer Adsorptionskurve gleichen können.

Noch eigenartiger sind die Kurven, welche W. Biltz und H. Steiner\*) bei der Adsorption von Nachtblau und Viktoriablauf durch Baumwolle, H. Freundlich bei der Adsorption von Strychninsalzen durch Kohle oder Arsentrisulfid, sowie G. Dreyer und J. Sholto\*) bei der Aufnahme von Agglutinin durch Bakterien erhielten. In diesen Fällen wurde aus konzentrierten Lösungen seitens des Adsorbens weniger aufgenommen, als aus solchen mittlerer Konzentration. Die Erklärung einer solchen Erscheinung konnte A. Lottermoser\*<sup>2)</sup> für einen von ihm mit A. Rothe beobachteten Fall geben, bei welchem höhere Konzentrationen von Jodkalium durch

amorphes Jodsilber weniger adsorbiert wurden, als mittlere Konzentrationen. Der Vorgang wird dadurch bedingt, daß durch höhere KJ-Konzentrationen AgJ gefällt wird und teils eine kristallinische Beschaffenheit annimmt. Die Ursache ist hier also eine Verkleinerung der Oberfläche; auch bei den anderen soeben beschriebenen Beispielen, besonders bei den Agglutininbakterien, hat eine Oberflächenverminderung viel Wahrscheinlichkeit.

Daß die Dispersität des Adsorpts bei der Adsorbierbarkeit eine erhebliche Rolle spielt, ergibt sich aus dem Einfluß von Elektrolytzusätzen: Wolle, die im neutralen Bad sich besonders mit basischen Farbstoffen färbt, bevorzugt sie noch mehr im alkalischen Bad; im sauren Bad hingegen färbt sie sich auch mit Farbsäuren. Noch überzeugender ist die Tatsache, daß die Kationen der Neutralsalze die Färbung durch saure Farbstoffe begünstigen, und zwar um so mehr, je höher die Wertigkeit des Kations ist (W. M. Bayliss).

Bisher hatten wir stillschweigend vorausgesetzt, daß die Adsorption aus Lösungen ähnlichen Gesetzen gehorcht, wie die Verdichtung von Gasen an großoberflächigen Körpern; diese Adsorption wird häufig als mechanische oder auch als apolare Adsorption bezeichnet. Sie beherrscht völlig die Erscheinungen, wenn es sich um die Adsorption von Nichtelektrolyten oder schwachen Elektrolyten handelt, und dann, wenn die Adsorbentien chemisch indifferente Stoffe sind, wie z. B. Kohle. Besitzen aber die Adsorbentien ausgeprägte chemische Affinität, wie z. B. Silikate, Metalle, Eiweißkörper, so verändert sich der unspezifische Charakter der Adsorption in einen mehr oder weniger ausgeprägten spezifischen, welcher in erklärbarem Zusammenhange mit der chemischen Verwandtschaft zwischen Adsorbens und Adsorpt steht. In diese Gruppe von polaren Adsorptionen gehören vor allem die von Michaelis und Rona\*<sup>6)</sup> und Paneth\*<sup>2)</sup> untersuchten Austauschadsorptionen. Es wurde bei der Adsorption von Elektrolyten an Adsorbentien, welche selbst Elektrolytcharakter haben, oder Elektrolyte enthalten, gefunden, daß die adsorbierten Kationen und Anionen nicht in äquivalenten Beträgen aufgenommen werden, oft sogar, daß das eine Ion überhaupt nicht adsorbiert wird, ferner daß an Stelle des aus der Lösung adsorbierten Ions ein aus dem Adsorbens stammender Bestandteil in die Lösung übergeht. So gehen bei der Adsorption an Kaolin vielfach Kalzium-Ionen, bei der Adsorption an (meist etwas chlorhaltiges) Eisenhydroxyd-Gel Chlor-Ionen im Austausch in Lösung. Polare Adsorption tritt auch auf, wenn z. B. ein sauerreagierendes Adsorbens, wie Kieselsäure, einen basischen Stoff aufnimmt oder wenn z. B. Fettsäuren aus Ölen durch basische Adsorbentien, wie Magnesiumkarbonat oder Kalziumhydroxyd, adsorptiv entfernt werden (Bechhold, Gutlohn und Karplus\*). Auch die Adsorption von Farbstoffen, z. B. an Faserstoffen (Haller\*) oder an anorganischen Stoffen (Wedekind und Rheinboldt\*), s. S. 32), zeigen zum Teil polaren Charakter. S. G. Hedin\*<sup>4)</sup> hat nachgewiesen, daß manche Enzyme (Trypsin, Lab) aus Wasser irreversibel adsorbiert werden, aber

durch andere Stoffe (Kasein, Serum, Traubenzucker) aus dem Adsorbens verdrängbar sind. L. Michaelis zeigte, daß der saure Kaolin nur basische oder amphotere Farbstoffe, die basische Tonerde (im Gegensatz zu der „gewachsenen Tonerde“ trotz gleicher chemischer Zusammensetzung) nur saure Farbstoffe adsorbiert; ähnliche Versuche wurden mit Wolle, Filtrierpapier usw. von verschiedenen Forschern angestellt. Da bei manchen dieser Stoffe die chemische Konstitution nicht bekannt ist, die anderen nicht elektrolytfrei herstellbar sind, so hielt H. Bechhold es für wünschenswert, die Frage an Substanzen sicherzustellen, deren Konstitution ganz klar ist, und die leicht vollkommen rein zu gewinnen sind. Als solche Adsorbentia wählte er Naphthalin ( $C_{10}H_8$ , indifferent), Naphthol ( $C_{10}H_7OH$ , sauer), Naphthylamin ( $C_{10}H_7NH_2$ , basisch), Amidonaphthol ( $C_{10}H_6OH \cdot NH_2$ , amphoter). — Die genannten Stoffe wurden als feine Suspension in Wasser mit verschiedenen Farblösungen einige Minuten geschüttelt, filtriert und so lange mit Wasser ausgewaschen, bis das Filtrat praktisch ungefärbt ablief. Als Farblösungen wurden solche bevorzugt, welche in der mikroskopischen Technik Verwendung finden.

In nebenstehender Tabelle sind die Resultate der Färbeversuche zusammengestellt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß in den meisten Fällen, selbst bei dem indifferenten Naphthalin, wenigstens eine schwache Anfärbung auftritt. Diese Färbung ist so schwach, daß man sie z. B. im mikroskopischen Präparat überhaupt nicht wahrnehmen würde. Sie ist offenbar auf die „mechanische Adsorption“ zurückzuführen. — In die Augen fallend aber ist die ausgesprochen verschiedene Anfärbung in Abhängigkeit von der chemischen Konstitution der gefärbten Substanz. Das indifferente Naphthalin wird von keiner Farblösung intensiv gefärbt. Von den saueren Farbstoffen werden stets das Naphthylamin und Amidonaphthol am stärksten gefärbt, von den Farbbasen durchgängig das Naphthol und Amidonaphthol.

Wir sehen somit, daß die chemische Konstitution des Adsorbens bei der Verteilung des gelösten Stoffes zwischen Lösungsmittel und disperser Phase eine große Rolle spielen kann.

Zu analogen Ergebnissen kommen Berczeller und Csáki\*) bei der Adsorption von Alkaloiden (Kokain, Atropin usw.) durch verschiedene Pulver (Stärke und koaguliertes Eiweiß, die sich wie sehr schwache Säuren verhalten und am stärksten adsorbieren, während das basische  $CaCO_3$  am schwächsten adsorbiert).

Die polare Adsorption nähert sich in ihrem Charakter also schon einer chemischen Reaktion; während aber bei einer chemischen Verbindung die Moleküle mit allen ihren Valenzen reagieren, tritt bei den polaren Adsorptionen nur ein Teil der Valenzen in Wirksamkeit, während mit dem Rest das Gefüge des Adsorbens aufrecht erhalten wird (Langmuir\*). Die chemische Verwandtschaft zwischen Adsorbens und Adsorpt bewirkt auch eine gerichtete Lagerung der Moleküle am Adsorbens (Kruyt\*)

	Naphthalin	$\beta$ -Naphthol	$\beta$ -Naphthyl-amin	Amido-naphthol (frisch gefällt)
<b>Basische Farbstoffe:</b>				
Methylenblau . . .	ganz schwach bläulich	dunkelblau	ganz schwach bläulich	—
Löfflerblau <sup>1)</sup> . . .	schwach blau	dunkelblau	fast ungefärbt	blau
Karbolfuchsin . . .	schwach rot	rötlich	fast ungefärbt	tiefrot
Kristallviolett . . .	bläulich	tiefblau	schwach bläul.	tiefblauviolett
Bismarckbraun . .	ungefärbt	bräunlich	fast ungefärbt	—
<b>Gram'sche Färbung:</b>				
Anilinwasser-Gentianaviolett	schwach violett	tiefviolett	schwach violett	tiefviolett
Behandlg. m. Jod-Jodkaliumlösung	fast vollkommen entfärbt	dunkelblau	blau	dunkelblau
Nachspülen mit Alkohol . . . .	fast vollkommen entfärbt	wegen zu leichter Löslichkeit nicht bestimmbar	vollkommen entfärbt	tiefviolett (soweit wegen der leichten Löslichkeit ein Urteil zulässig)
<b>Saure Farbstoffe:</b>				
Eosin . . . . .	ungefärbt	ungefärbt	rosa	rot
Aurantia . . . . .	schwach gelblich	ganz schwach gelblich	rötlich gelb	gelb
Pikrinsäure . . . .	ungefärbt	fast ungefärbt	ganz schwach gelb	fast ungefärbt
Alizarin (in KOH gelöst) . . . . .	bräunl. violett	bräunlich	violett	violett
Gallein . . . . .	ungefärbt	fast ungefärbt	fast ungefärbt	schwach bräunlich-rötl.
Chromviolett . . .	fast ungefärbt	fast ungefärbt	fast ungefärbt	rot
<b>Amphotere Farbstoffe:</b>				
Benzopurpurin . .	rötlich	rötlich (etwas tiefer als die anderen und blaustichig)	rötlich	rot
Janusrot . . . . .	rötlich	tiefrot	rötlich	tiefrot
<b>Gemische:</b>				
Triacid . . . . .	schwach blaugrün	tiefblaugrün	ganz schwach violett	dunkelblaugrün

<sup>1)</sup> Löfflerblau ist eine Methylenblaulösung mit einer Spur Alkali; Karbol-Fuchsin eine Fuchsinlösung mit Karbol. — Beide sowie die Gram'sche Färbung dienen besonders zur Bakterienfärbung. Letztere gibt die Möglichkeit, gewisse Bakterien und Kokken voneinander zu unterscheiden. Während z. B. viele Bakterien bei der Nachbehandlung mit Jod-Jodkaliumlösung und Abspülen mit Alkohol ganz oder teilweise entfärbt werden, bleiben viele Kokken gefärbt.

und van Duin). Die Lagerung erfolgt stets so, daß die chemischen Gruppen des Adsorpts, welche zum Adsorbens eine chemische Verwandtschaft zeigen, gegen das Adsorbens gekehrt sind, während die anderen Gruppen von der Oberfläche des Adsorbens abgewendet sind. Auch bei der Benetzung fester Oberflächen spielen ähnliche Richtungsvorgänge eine entscheidende Rolle (Harkins, Langmuir\*), Hardy). Sowohl bei der polaren Adsorption, wie bei diesen Adhäsionsvorgängen betätigen sich nicht die Hauptvalenzen der in Wechselwirkung tretenden Stoffe, sondern Restaffinitäten, welche mit den chemischen Nebervalenzen identisch sein dürften.

Gerade diese Eigenschaft der Adsorbentien läßt sie besonders geeignet erscheinen zur Gewinnung von Stoffen, die sich chemisch ziemlich ähnlich sind und auf andere Art nicht getrennt werden können. Die Adsorptionsanalyse hat deshalb für das Studium der Enzyme (vgl. S. 207) und der Proteine, sowie deren Abbauprodukte (Waldschmidt-Leitz) in den letzten Jahren erhöhte Bedeutung gewonnen.

Noch einen Punkt wollen wir hier andeuten: Zwischen Adsorbens und Adsorpt können nachträglich chemische Reaktionen vor sich gehen, welche zu einer Verfestigung führen, den Vorgang irreversibel machen, d. h. eine echte chemische Bindung zur Folge haben. — Der Eintritt dieser Erscheinung wäre dadurch charakterisiert, daß er längere Zeit beansprucht, während die Einstellung des Adsorptionsgleichgewichtes nach H. Freundlich in wenigen Minuten beendet ist.

Ein besonders charakteristisches Beispiel hat W. M. Bayliss\*<sup>1</sup>) beobachtet, das dann von E. Wedekind\*) und H. Rheinboldt genauer studiert wurde. Kongorot ist das Salz einer Farbsäure; versetzt man es in wässriger Lösung mit einer Säure, so erhält man die blaue Kongosäure in kolloider Lösung. Diese wird von Hydroxyden, wie z. B. Aluminiumhydroxyd, Zinkoxyd u. a., mit blauer Farbe adsorbiert, geht aber bei längerem Stehen in die rote Farbe der Kongosalze über. Saure Gele, wie z. B. Kieselsäure, Metazinnsäure u. a., vermögen die Kongosäure weder zu adsorbieren noch den Farbumschlag nach Blau zu erzielen.

Ein sehr gutes Beispiel für die Verschiebung des chemischen Gleichgewichts an Grenzflächen schildert D. Deutsch\*): er schichtet Benzol über Wasser. Das Wasser enthält 0,01% des Indikators Thymolsulfonphthalein in schwach salzsaurer Lösung ( $p_H = 2,8$ ), also in der Nähe des Umschlagpunktes, bei der der Indikator noch schwach gelb ist. Schüttelt man das Wasser-Benzolgemisch nun kräftig durch, so daß sich die Grenzfläche enorm vergrößert, so wird das System um so stärker rot-violett, je stärker man schüttelt. — Die Violettfärbung tritt sonst bei einem  $p_H = 1,5$  ein. — Hört man mit dem Schütteln auf, so geht die Färbung wieder in gelb über. Der Versuch läßt sich beliebig oft wiederholen. In der Grenzfläche herrscht somit ein anderes  $p_H$  als im Innern der flüssigen Phase.

Bei der Fixierung des Farbstoffes durch die Textilfaser dürfen wir sekundäre chemische Vorgänge als höchst wahrscheinlich annehmen. Ich



möchte auch glauben, daß manche Mißverständnisse im Streit um die Toxin-Antitoxin-Bindung vermieden worden wären, wenn man damals schon einen so klaren Einblick in die verschiedenartigen Vorgänge gehabt hätte, welche sich bei einem Adsorptionsvorgang abspielen können.

Durch Adsorption zweier Stoffe an einem Adsorbens können Konzentrationserhöhungen bewirkt werden, die bei einer Reaktionsbeschleunigung mitwirken; das Adsorbens fungiert als Katalysator. Am längsten bekannt sind Gasreaktionen, wie z. B. das Döbereinersche Feuerzeug: hier wird Wasserstoff und Sauerstoff an der Oberfläche von Platinschwamm in so hohem Maße adsorbiert, daß sie unter Wärmeentwicklung sich zu Wasser verbinden und der Wasserstoff entzündet wird. — Adsorptionskatalysen sind heute in der Technik viel benutzt, z. B. bei der Fabrikation von Schwefelsäureanhydrid aus  $\text{SO}_2 + \text{O}$ , bei der Herstellung von Kohlenwasserstoffen durch Anlagerung von H und vielen anderen. — Weit weniger bekannt sind die Reaktionsbeschleunigungen durch Adsorption in Lösungen, z. B. C. Paals Reduktion von Nitrobenzol durch Vermittlung von kolloidem Palladium. Von größter biologischer Bedeutung ist die Oxydation von organischer Substanz durch Adsorption an Zellbestandteilen (vgl. Zellatmung). Daß es sich hier in der Tat um solche Vorgänge handelt, konnten Otto Warburg<sup>\*1 u. 2)</sup> und seine Mitarbeiter an Modellversuchen beweisen. Durch Adsorption von Oxalsäure und sehr beständigen Aminosäuren an Blutkohle konnten diese in der Lösung durch Luftsauerstoff zu Kohlensäure bzw. Kohlenensäure und Ammoniak oxydiert werden. — Der eigentliche Katalysator ist hier das Eisenoxyd der Blutkohle.

Wird ein Katalysator (die meisten organischen Fermente sind ja Kolloide) von einem Adsorbens adsorbiert, so kann auch dadurch ein vorher indifferentes Adsorbens zum Beschleuniger oder die Reaktion in einer Lösung kann aufgehoben werden.

Der Grundgedanke der Adsorption ist ein so einleuchtender, daß man versuchte, eine große Reihe biologischer Vorgänge (Enzymwirkungen, Bindung von Toxin mit Antitoxin u. a.) auf Adsorptionserscheinungen zurückzuführen. Das Ergebnis alles dessen kann ich nicht besser ausdrücken als W. Biltz<sup>\*4)</sup>, der einmal in anderem Zusammenhange sagt: „Die Prüfung des . . . . Materials nach dem exakten Verfahren, wie es die Anwendung einer Formel in sich schließt, bietet, wie man an den häufig großen Abweichungen von Versuch und Rechnung bemerkt, dem Bearbeiter eine ziemlich gemischte Freude. Wenn nicht die Neuheit des Forschungsgebietes es wäre . . . , so dürfte dem Resultat, das so um des Prinzipes willen versöhnt, eine minder hohe Bedeutung beigemessen werden.“

Jedes kompliziertere Phänomen z. B. an höheren Organismen, das aus Teilen chemischer Natur, teils Lösungserscheinungen, teils vielleicht auch wahren Adsorptionen besteht, muß den Gesamtcharakter einer Ad-

sorption annehmen, die ja formell als ein Mittelding zwischen chemischem Vorgang und Lösung erscheint. Wenn somit ein biologisches Phänomen formell sich einer Adsorptionsgleichung anpaßt, so kann das ein Wegweiser sein, den leider manche Forscher mit dem Ziel verwechseln.

**Welches nun ist die biologische Bedeutung** dessen, was wir hier als **chemische Bindung, Lösung und Adsorption** unterschieden haben? Wir schneiden hiermit das wichtigste Prinzip an, das die Vorgänge im lebenden Organismus beherrscht; es ist das, was P. Ehrlich als die Verteilung bezeichnet. — Dem in Entwicklung begriffenen, wie dem fertigen Organismus fließen beständig Nahrungsstoffe zu, die an den Verbrauchsstellen festgehalten, gespeichert und im Bedarfsfalle wieder abgegeben werden: Mit anderen Worten: Der Organismus, Pflanze wie Tier, ist ein Gefäß voll wässriger Lösung, in dem sich als disperse Phase verschiedenartige Kolloide befinden. Das Gleichgewicht, das in dem Differential jedes Augenblickes herrscht, wird gestört durch Nahrungsstoffe, welche in das Gefäß gelangen, und durch Dissimilationsprodukte, welche in demselben entstehen. Diese werden sich nun zwischen dem Lösungsmittel und der dispersen Phase, den Organkolloiden, verteilen. In diesem ganzen Kapitel haben wir den einfachen Fall behandelt, daß sich eine disperse Phase in einem Dispersionsmittel befindet. Auch können wir nun noch ohne allzugroßen Fehler annehmen, daß das Dispersionsmittel einheitlich ist; statt einer dispersen Phase jedoch haben wir im Organismus Dutzende, vielleicht Hunderte; jede Zellkategorie ist eine andere disperse Phase mit anderen Eigenschaften. So nur können wir verstehen, daß die Assimilationsprodukte sortiert, gespeichert und zu Organgewebe umgewandelt werden.

Um ein einzelnes Beispiel herauszugreifen: Wir finden (nach einer Tabelle in E. Abderhaldens Lehrbuch der physiol. Chemie) u. a.

	in 1000 Gewichtsteilen	
	Rinderserum	Blutkörperchen des Rindes
Zucker . . . . .	1,05	—
Cholesterin . . . . .	1,238	3,379
Lezithin . . . . .	1,675	3,748
Natron . . . . .	4,312	2,232
Kali . . . . .	0,255	0,722
Kalk . . . . .	0,119	—
Eisenoxyd . . . . .	—	1,671

Man kann sich kaum eine gegensätzlichere Verteilung denken. Beispielsweise gelangen die Kalium- und Natriumsalze ganz gleichmäßig als Elektrolyte in den Kreislauf, und von einer irreversibeln chemischen Bindung dieser Salze kann weder beim Serum noch bei den Blutkörperchen die Rede

sein: die einen wie die anderen diffundieren weg, sobald man Serum oder Blutkörperchen mit reinem Wasser in Berührung bringt. Es besteht somit im Blut ein Gleichgewichtszustand, bei dem die Blutkörperchen im Verhältnis mehr Kalisalze, das Serumeiweiß mehr Natriumsalze lösen oder adsorbieren. Das ist kein alleinstehender Fall: hält doch auch der Erdboden aus einem Gemisch hauptsächlich die Kalisalze durch Adsorption zurück und läßt die Natronsalze durch. Anders liegt der Fall mit dem Eisen. Auch dieses muß ja in irgendeiner mobilen Form in den Organismus gelangen, doch wird es an den Bildungsstätten der Blutkörperchen chemisch fixiert in Form von Hämoglobin. — Von den Dissimilationsprodukten können wir voraussagen, daß sie im Dispersionsmittel sehr löslich sein werden, nur wenig von der dispersen Phase gelöst oder adsorbiert, gar nicht chemisch gebunden werden, so daß sie hauptsächlich mit dem Harn den Körper verlassen. Es sind eben Kristalloide, von denen nur so viel durch Lösung oder Adsorption im Blut zurückgehalten werden, als das Gleichgewicht erfordert

Wir müssen uns hier auf Andeutungen beschränken, und verweisen im übrigen auf das Kapitel „Stoffverteilung und Stoffwechsel“.

Was hier für die zur Erhaltung des Organismus nötigen Stoffe gilt, trifft auch für die körperfremden Substanzen zu, für solche, die toxikologisch und pharmakologisch wirksam sind. — Wir können für körperfremde Stoffe als Grundsatz aufstellen, daß solche, welche chemisch gebunden werden, die betr. Zelle dauernd schädigen; als typisches Beispiel für bloße Lösung, also ein Vorgang, der vollkommen reversibel ist, erscheint mir die Narkose. Zwischen diesen beiden Extremen spielen diejenigen Stoffe, welche adsorbiert werden, die bereits in kleinen Dosen wirksam sein können, ohne daß größere Dosen entsprechend viel schwerere Schädigung bedingen, Vorgänge, die auch unter günstigen Umständen reversibel sind. Die Einzelheiten werden in dem Kapitel „Toxikologie und Pharmakologie“ behandelt.

Schließlich sei noch auf das Kapitel „Immunitätsreaktionen“ verwiesen, wo wir sehen werden, daß die Frage, ob chemische Bindung, Lösung oder Adsorption, eine große Rolle spielt.

## Oberflächenhäute. — Schäume.

Vollkommen reines Wasser besitzt keine Oberflächenspannung, d. h. eine Metall- oder Glasscheibe, die an einem Faden aufgehängt ist, führt nach einer Drehung innerhalb des Wassers eben so viele Schwingungen aus wie in der Oberfläche. Die geringsten Verunreinigungen können jedoch schon genügen, in der Oberfläche eine stärkere Dämpfung zu bewirken. — Wie wir S. 18 sahen, werden sich Stoffe, welche die Oberflächenspannung einer Flüssigkeit erniedrigen, in der Oberfläche anhäufen und ausbreiten;

es ist somit vorauszusehen, daß damit die Oberfläche eine andere Zähigkeit erhält. Als Erste haben sich Poggendorff und Plateau mit der Bildung von Häuten auf Flüssigkeiten befaßt; aufklärende Studien aus der neueren Zeit verdanken wir vor allem M. V. Metcalf\*), G. Nagel\*) und E. Rohde\*). Als Resultat dieser Forschungen zeigte sich, daß Kolloide und Semikolloide, besonders viele Farbstoffe, wie Fuchsin, Methylviolett, ferner Peptone und manche andere Stoffe sich an der Oberfläche der wässerigen Lösung anhäufen und eine Schicht bilden, die anfangs noch leicht beweglich ist. Binnen kurzer Zeit tritt jedoch eine Veränderung in dieser Schicht auf. Bei Farblösungen wird die Oberfläche schon nach einer Stunde matt, und es entsteht nach und nach eine feste Schicht, die jedem Histologen und Bakteriologen unangenehm bekannt ist; man muß ja deshalb wässrige Farblösungen, selbst wenn sie vollkommen staubfrei aufbewahrt sind, vor jeder Benutzung filtrieren. — Der in der Oberfläche konzentrierte Stoff erleidet chemische Veränderungen, die jedoch unabhängig sind von dem Gas über der Flüssigkeit (man könnte an Oxydation durch Sauerstoff, an  $\text{CO}_2$  usw. denken). —

Zu höchst bemerkenswerten Ergebnissen haben Untersuchungen von Lecomte du Nouy\*) geführt. Er beobachtete den zeitlichen Verlauf der Oberflächenspannung kolloider Lösungen verschiedener Konzentration (Natriumoleat, Albumin, Serum und viele andere). Hierbei zeigte sich, daß der Anfangswert ein ganz anderer ist als nach 1 oder 2 Stunden. Solche Lösungen weisen nach 2 Stunden in bestimmten scharf abgegrenzten Konzentrationsgebieten Minima der Oberflächenspannung auf. Serum z. B. zeigt ein solches in einer Konzentration von rund 1 : 10000 (entsprechend einer Proteinkonzentration von ca. 1 : 140000); Natriumoleat weist 3 Minima auf in den Konzentrationen 1 : 750000, 1 : 1220000 und 1 : 1390000. — Lecomte du Nouy\*) schließt daraus, daß sich in der Oberfläche eine monomolekulare Schicht des betr. gelösten Stoffes gebildet hat, deren Dicke den Dimensionen der betr. Molekel entspricht. Nach Langmuir\*) besitzt die Natriumoleatmolekel die Form eines Parallelepipeds mit Kanten von  $12,3 : 7,56 : 6,64 \cdot 10^{-8}$  cm; Lecomte du Nouy\*) findet eine sehr gute Übereinstimmung dieser Zahlen mit den drei Schichtdicken errechnet aus den drei Oberflächenspannungsminima. — In ähnlicher Weise wurden Daten für die Albuminmolekel errechnet (vgl. S. 166).

In gleichen Bahnen bewegen sich die Forschungen von Gorter\*) und Grendel, die fanden, daß ionisierte Proteine sich in monomolekularer Schicht auf Wasser ausbreiten und dann eine Schichtdicke von nur ca. 0,6 bis 0,75  $m\mu$  besitzen. In der Nähe des isoelektrischen Punkts dagegen ist die Schichtdicke etwa dreimal so groß. — Die Ausbreitung der Schicht schreiben die Forscher der Anziehung der CO — NH-Gruppen durch die Wassermolekeln zu. — Entsprechende Feststellungen machten Katz\*) und Samoel für Cellulosederivate, für die sie monomolekulare Schichtdicken von 0,5 bis 0,9  $m\mu$  fanden und daraus Schlußfolgerungen auf den Bau des Grundkörpers ziehen.

Zahlreiche Beobachtungen sprechen dafür, daß von der Phasengrenze Kraftwirkungen tief ins Innere gehen bis zu mehreren  $\mu$  (Zocher\*<sup>1</sup>), Kallmann\*) und Dorsch).

Man kann den Vorgang der Hautbildung sehr beschleunigen, indem man die Oberfläche vergrößert, d. h. die Flüssigkeit schüttelt oder Gas durch dieselbe leitet. So hat z. B. W. Ramsden\*) aus einer Eiweißlösung das Eiweiß durch Schütteln fast vollkommen entfernt. Es ging in den Schaum und bildete dort feste Häute. —

Die Bildung einer Haut auf kochender Milch ist offenbar ebenfalls unter diese Phänomene einzureihen. Auch auf die Bedeutung des Vorganges für die Fibringerinnung ist im Kapitel über Blutplasma hingewiesen.

Zu diesen Erscheinungen dürfte auch die „Schüttelinaktivierung“ von Fermenten (s. S. 213) gehören, die von E. Abderhalden\*) und Guggenheim, sowie unabhängig von jenen durch Signe und Sigval Schmidt-Nielsen\*) entdeckt wurde.

Die Bildung der Oberflächenhäute ist so fein differenziert, daß sogar Gemische von Stoffen, welche die Oberflächenspannung des Wassers in verschiedenem Grade herabsetzen, durch Schütteln voneinander getrennt werden können. Allerdings liegen darüber bisher nur qualitative Versuche von W. Ramsden\*) vor, der aus einem Gemisch von Saponin und Eiweiß beim Schütteln wesentlich Saponin in dem Schaume nachwies (Saponin setzt die Oberflächenspannung von Wasser stärker herab als Eiweiß).

Eine Seifenblase ist eine flüssige Oberflächenhaut zwischen zwei Gasphasen. Infolge der Oberflächenspannung nimmt sie die kleinste Oberfläche, nämlich die Form einer Kugel an. Eine große Zahl kleinster zusammengedrängter Seifenblasen ist der Seifenschaum. Suchen wir einen Schaum zu deformieren, so muß notgedrungen jede einzelne Blase deformiert, d. h. ihre Oberfläche vergrößert, somit Arbeit geleistet werden. Ein Schaum setzt somit seiner Deformation einen Widerstand, einen Druck entgegen. Diese Erscheinung hat praktisch eine ganz hervorragende Bedeutung. Die Festigkeit des Eierschaumes, der Schlagsahne, des Bierschaumes beruht darauf. Beim Bier sind es die aufsteigenden Kohlensäurebläschen, die an ihrer Grenzfläche schaumbildende Kolloide nach oben führen; umgekehrt übt der Bierschaum einen Widerstand aus, der das Entweichen von Kohlensäure vermindert, das Bier länger frisch erhält. Jeder, der mit kolloiden Lösungen, z. B. Albumin, Blut usw., gearbeitet hat, weiß, welch hoher Gasdruck dazu gehört, um einen Gasstrom durch die Lösung zu leiten, wenn sich einmal die Schaumschicht gebildet hat.

Wir haben bisher die Entstehung von Oberflächenhäuten nur an der Grenzfläche Flüssigkeit/Gas berücksichtigt. Solche können aber auch an der Grenzfläche Flüssigkeit/Flüssigkeit oder Flüssigkeit/fester Körper auftreten, sofern nur der betreffende Stoff die Oberflächenspannung des Wassers gegen die andere flüssige bzw. feste Phase herabsetzt (vgl. S. 18).

So lassen sich z. B. gallertartige Emulsionen aus zwei Flüssigkeiten (z. B. Wasser und Benzol) herstellen, wenn man ein Pulver (z. B. Ton, Eisen, Zink) beifügt, das in die Grenzfläche tritt (Bechhold).

Die Ausbreitung von Kolloiden und Bildung von Kolloidhüllen an der Grenzfläche zweier Flüssigkeiten ist ein viel beachtetes Phänomen. G. Quincke\*<sup>2)</sup> zeigte, daß sich an der Grenzfläche zwischen Öl und einer Gummiarabikumlösung Gummi anreichert. Demgemäß ist in den Emulsionen der Apotheke jedes Ölkügelchen von einer Gummischicht umkleidet. — Das Entsprechende erfolgt, wenn Öl mit Eiweiß emulgiert wird (Ascher-son\*<sup>1)</sup>). — Die Erklärung für die sog. „Serumhüllen der Milchkügelchen“ habe ich auf Grund der Bildung von Oberflächenhäuten (vgl. Kap. Die Milch) gegeben. — Wo wir Ölkügelchen in kolloidhaltigen wässerigen Flüssigkeiten antreffen, dürfen wir annehmen, daß sie von einer Kolloidschicht umgeben sind, die das Zusammenfließen, die Vereinigung zu größeren Fetttropfen hindert: bei der Fettemulsion im Darm und bei der milchigen Trübung des Serums nach Fettgenuß, ebenso wie bei den öligen und harzigen Emulsionen in den Pflanzen, z. B. im Milchsafte der Euphorbiaceen. —

Für die Messung der Dicke jener Adsorptionshüllen hat E. Hatschek\*<sup>3)</sup> eine Formel und eine Methode entwickelt, die u. a. bei den Hüllen der Milchkügelchen zu interessanten Resultaten führt.

Die Tatsache, daß sich Kolloide an der Grenzfläche zwischen zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten anreichern, wurde in verschiedener Weise praktisch ausgenutzt. J. Ziegler hatte mich seinerzeit brieflich darauf aufmerksam gemacht, daß beim Schütteln von Benzol, Toluol usw. mit eiweiß- oder gelatinehaltigem Wasser das Benzol bzw. Toluol über dem Wasser eine Emulsion bildet, die das Kolloid enthält, und daß sich das Kolloid durch wiederholte Ausschüttelung zum größten Teil der wässerigen Lösung entziehen läßt. Kurz nach dieser Mitteilung erschien eine Veröffentlichung von Winkelblech\*), welche diese Angaben bestätigte und ebenfalls darauf aufmerksam machte, daß sich selbst Spuren von Kolloiden noch durch Bildung einer Emulsion nachweisen lassen. — Der Vorgang an sich ist dem organischen Chemiker schon lange als höchst lästig bekannt. Beim Ausschütteln von Reaktionsgemischen mit Äther oder Benzol bilden sich oft solche Emulsionen, die sich sehr schwer trennen. Wir wissen jedoch erst jetzt, daß dies auf die Bildung kolloider Reaktionsprodukte zurückzuführen ist.

H. Bechhold und J. Ziegler benutzten die Methode der Schaum-ausschüttelung zur Trennung von Albumosen (Wittepepton) in ihre Komponenten. Sie schüttelten eine wässrige 10%ige Wittepeptonlösung mit Äther, trennten den Ätherschaum von der wässerigen Flüssigkeit, die von neuem mit Äther geschüttelt wurde. Ebenso wurde der Ätherschaum in der Weise weiter behandelt, daß der Äther durch Verdunsten entfernt, der Rückstand in der 10fachen Menge Wasser gelöst und diese Lösung von neuem mit Äther geschüttelt wurde. Nach drei- bzw. fünfmaliger derartiger

Behandlung wurden zwei Substanzen erhalten, von denen die in der wässrigen Lösung verbliebene in Wasser klar löslich war und sich bei 24—25% iger Sättigung mit Ammonsulfat trübte. Der aus der Ätheremulsion gewonnene Anteil blieb hingegen teilweise ungelöst; der lösliche Anteil trübte sich bei ca. 21% iger Sättigung mit Ammonsulfat. — Eine Scheidung zweier Bestandteile wurde somit auf diese Weise erzielt. Es bleibt nur zweifelhaft, ob der wasserunlösliche Anteil bereits in der ursprünglichen Lösung vorhanden war oder nach Art der Metcalfschen Peptonhäutchen erst durch das Schütteln entstand. Die geringe Konzentrationsabnahme spricht für das erstere. Es dürfte somit durch die „Schaumausschüttelung“ eine Trennung zwischen den in reinem Wasser schwer löslichen Heteroalbumosen und den übrigen Albumosen erzielt worden sein.

Kóssa verwendet die Schaumausschüttelung zum Nachweis von Blutspuren (1:10000). Beim Mischen einer solchen wässrigen Lösung mit Alkohol und Chloroform und Schütteln sammeln sich die roten Flocken an der Grenzfläche Wasser/Chloroform.

Was für das Gemisch Flüssigkeit/Gas der Schaum ist, das ist für die Mischung Flüssigkeit/Flüssigkeit die Emulsion. Nähert sich die Menge der dispersen flüssigen Phase, z. B. des Öles, der des Dispersionsmittels, z. B. des Wassers, so befinden sich zwischen den einzelnen Ölkügelchen nur noch zarte Wasserhäute, und es tritt der Fall ein, welchen wir auch bei dem Schaum beobachtet haben: die eng aneinandergedrängten Öltröpfchen setzen ihrer Deformation einen Widerstand entgegen (vgl. S. 14), sie verhalten sich nicht mehr wie flüssige Tropfen, sondern wie feste Kugeln. Die gesamte Masse verhält sich dann nicht mehr wie eine Flüssigkeit, sondern wie eine feste Gallerte oder eine Salbe.

Solche Salben kann man erhalten durch Schütteln von Olivenöl mit Pottaschelösung, Xylol mit Seifenlösung. — Sind die beiden nicht mischbaren Flüssigkeiten in annähernd gleicher Menge vorhanden, so besteht nach Clowes\*) ein äußerst labiles Gleichgewicht. Spuren von  $\text{CaCl}_2$  machen das Wasser zur dispersen Phase, während eine Spur Natronlauge den Vorgang rückgängig macht, so daß das Öl wieder disperse Phase wird.

Auch bei dreiphasigen Emulsionen wurde gefunden, daß manche feste Stoffe sich in ihrer Wirkung als Emulsionsbildner entgegengesetzt verhalten und in ihrer Wirkung aufheben. So begünstigt z. B. Kieselsäure die Bildung von Wasser-Ölemulsionen, in denen Wasser die äußere Phase ist, hingegen begünstigt z. B. Ruß die Bildung von Emulsionen, bei denen Wasser die disperse Phase ist (Briggs). Das optimale Verhältnis der inneren zur äußeren Phase wurde bei dreiphasigen Emulsionen in guter Übereinstimmung mit der theoretischen Berechnung zu 74:26 gefunden (Bechhold, Dede und Reiner\*)).

Gleiches, wie für die Grenzfläche zwischen zwei Flüssigkeiten, gilt auch für die Anreicherung eines Kolloids an der Grenzfläche fest/flüssig. Auf Grund des Phänomens erklärt sich nach H. Bechhold\*<sup>1</sup>) die Wirkung

der Schutzkolloide (vgl. S. 5), die eine Kolloidhülle um eine Suspension bilden und dadurch das Zusammentreten, die Ausflockung der getrennten Teilchen verhindern<sup>1)</sup>. So verleihen die Oberflächenhäute den Metallsolen eine Stabilität, die erst die praktische Anwendung ermöglicht.

Suspensionen und hydrophobe Kolloide können je nach den Bedingungen der Oberflächenspannung und der Benetzbarkeit aus einer Flüssigkeit in eine andere, mit ihr nicht mischbare übergehen oder sich in der Grenzfläche anreichern (F. B. Hofmann\*<sup>1)</sup>, Reinders\*<sup>2)</sup>). Dies ist wohl zu beachten bei allen Studien über die Verteilung von Kolloiden im Organismus, also bei der Färbung mit kolloiden Farbstoffen und bei der Injektion kolloider Metalle, ja vielleicht sogar bei der Infektion durch Mikroorganismen.

### Kapitel III.

#### **Teilchen, Mizelle, Molekel, Ion, Dynade, Individualgruppe.**

Für den Chemiker, der den Bau einer chemischen Substanz ermitteln will, gehört die Bestimmung des Molekulargewichts zu den wichtigsten Aufgaben. Es wurde deshalb auch viel Zeit darauf verwendet, das Molekulargewicht der Biokolloide, wie Eiweiß, Stärke, Hämoglobin usw. zu ermitteln, und wir wollen im folgenden prüfen, was damit erreicht wurde.

Bringen wir eine lösliche Substanz in ein geeignetes Lösungsmittel, das keine tiefgreifende Veränderung bewirkt, so zerteilt sie sich darin gleichmäßig. Bei Kristalloiden ist es weder durch optische noch durch mechanische Hilfsmittel möglich, die Teilchen zu erkennen, in die sie zerfallen. Wir werden sehen, daß Kristalloide durch Lösung häufig bis in ihre Molekeln und Ionen zersplittert werden. Auch zahlreiche Kolloide sind löslich. Prüfen wir ihre Lösungen im Ultramikroskop, das noch Gebilde von  $1/100000$  mm erkennen läßt, so sehen wir zahlreiche Teilchen. Bei hydrophoben Kolloiden (Gold-, Silberhydrosol), bei denen wir sicher sind, daß alle gelösten Teilchen auch dem Auge sichtbar werden, vermögen wir das durchschnittliche Gewicht jedes Teilchens nach R. Zsigmondy zu bestimmen, wie folgende Überlegung zeigt: 1 g Kolloid sei gelöst in 1 Liter Wasser, so enthält 1 Kubikmillimeter  $\frac{1}{1000}$  Milligramm Kolloid. Kann ich durch Zählung unter dem Ultramikroskop ermitteln, daß jedes Kubikmillimeter 1000 Teilchen enthält, so weiß ich, daß jedes Teilchen 1 Millionstel Milligramm wiegt. Durch Einsetzung des spezifischen Gewichtes und unter der Voraus-

<sup>1)</sup> Voraussetzung ist selbstverständlich, daß genügende Menge Schutzkolloid in der Lösung vorhanden ist, um die einzelnen Metallteilchen zu umhüllen. Ist die Schutzkolloidmenge klein, so kann der umgekehrte Fall eintreten, daß die Metallteilchen sich z. B. um ein Gelatineteilchen lagern, Entladung und Flockung eintritt (Zsigmondy und Joël\*), wie bereits Bechhold\*<sup>1)</sup>, sowie Neisser und Friedemann für Mastixemulsion und Gelatine nachgewiesen haben (s. S. 229, Sensibilisierung).



setzung, daß jedes Teilchen eine Kugel bildet, können wir auch leicht den Durchmesser jedes Teilchens berechnen. — Diese optische Methode versagt, sobald wir nicht sicher sind, daß alle Teilchen sichtbar werden, wie dies bei den meisten Biokolloiden der Fall ist. Hier gestatten zwei andere Methoden die angenäherte Ermittlung der Teilchengröße: Die Goldverstärkung und die Ultrafiltration. — Bechhold\*) und Villa zeigten, daß es möglich ist, subvisible Gebilde (Organismen, Proteine) dem Auge sichtbar zu machen, indem man sie vergoldet und die Vergoldung dann verstärkt (vgl. S. 146). — Diese Methode wurde u. a. erprobt an Eieralbumin. Aus dem Gewicht der gelösten Substanz (in diesem Fall Albumin) und der gezählten Teilchenzahl ergibt sich dann das Gewicht und damit die Größe des einzelnen Teilchens.

Einen weiteren Weg zur Bestimmung der angenäherten Teilchengröße bietet die Ultrafiltration. Sieben wir Körner, so wissen wir, daß die, welche durchfallen, kleiner, die, welche zurückbleiben, größer als die Maschen des Siebes sind. Kennen wir die Maschenweite und besitzen wir verschiedene Siebe von verschiedener Maschengröße, so kann man die mittlere Größe der Körner bestimmen, indem man sie durch verschiedene Siebe durchpassieren läßt. Auf diesem Prinzip beruht die Ermittlung der Teilchengröße nach H. Bechhold. Als Siebe dienen hier Ultrafilter von verschiedener Porenweite (vgl. auch S. 112 u. ff.). — Da sich die Größe der Poren angenähert ermitteln läßt (vgl. S. 19 u. ff.), so ist es auch möglich, bestimmte Grenzwerte für die Größe der kolloiden Teilchen festzustellen.

Sind nun die so ermittelten Kolloidteilchen identisch mit den Molekeln bzw. Atomen?

Von den Metallhydrosolen können wir diese Frage sofort mit nein beantworten. Wir kennen das Atomgewicht der Metalle und wissen daher, daß mit unseren jetzigen Hilfsmitteln keine Aussicht vorhanden ist, die Molekeln bzw. Atome von Elementen direkt zu sehen; besäßen doch, nach E. Riecke Goldteilchen von 1  $m\mu$  Durchmesser ein Atomgewicht von 300 000, während das Atomgewicht des Goldes nur 197 beträgt und man höchstens Teilchen von etwa 10  $m\mu$  Durchmesser wahrnehmen kann. Jedes ultramikroskopisch wahrnehmbare Metallteilchen besteht somit aus Tausenden von Atomen.

Wie steht es aber mit den Teilchen, deren Größe durch Goldverstärkung oder Ultrafiltration ermittelt ist? Da man annahm, daß Eiweiß, Stärke usw. sehr große Molekeln haben, so wäre es schon wahrscheinlicher, daß hier Molekel und durch Ultrafiltration ermittelte Teilchengröße identisch sind. Es ist dies um so näherliegend, als diese Biokolloide durch das Lösungsmittel zerteilt werden wie ein Kristalloid.

Was aber ist eine Molekel? Sie ist der kleinste selbständige Bestandteil einer Verbindung oder eines Elementes im gelösten oder gasförmigen Zustand. Teilen wir die Kochsalzmolekel, so haben wir keine Molekel NaCl mehr, sondern ein Atom Na und ein Atom Cl; teilen wir eine Eiweißmolekel, so haben wir noch komplizierte Atomkomplexe, aber kein Eiweiß mehr. Das Molekulargewicht ist das Gewicht einer Molekel verglichen mit dem

Gewicht eines Atoms Wasserstoff = 1. Wir messen also nicht absolute, sondern relative Größen. Durch rein chemische Methoden gelangte man zur Bestimmung des Molekulargewichts: hatte man z. B. gefunden, daß im benzoësauren Natrium auf 7 Atomgewichtsteile Kohlenstoff ( $7 \times 12 = 84$ ), 5 Atome Wasserstoff ( $5 \times 1 = 5$ ) und 2 Atome Sauerstoff ( $2 \times 16 = 32$ ) ein Atomgewichtsteil Natrium ( $1 \times 23 = 23$ ) kam, so wußte man, daß das Molekulargewicht mindestens 144 sein muß; denn halbe Atome gibt es nicht. Es konnte auch das doppelte und das dreifache Molekulargewicht haben, darüber mußten andere chemische Untersuchungen, Bestimmungen anderer chemischer Verbindungen der Benzoesäure aufklären.

Durch ähnliche Betrachtung kam man zu Minimalzahlen für die Molekulargewichte einiger Eiweißkörper. Enthält ein Eiweißkörper 1% Schwefel, dann muß sein Molekulargewicht 3200mal schwerer sein als das des Wasserstoffs (Atomgewicht von S = 32). Nun hat man aber allen Grund anzunehmen, daß z. B. im Eialbumin mindestens 2 Atome Schwefel sind, da sich die eine Hälfte des Schwefels leicht, die andere Hälfte schwer abspaltet. So kam man für Eialbumin mit 1,3% Schwefel zu dem Minimalmolekulargewicht 4900, für Oxyhämoglobin zu 14800. Oxyhämoglobin enthält 0,4 bis 0,5% Eisen; vorausgesetzt, daß nur ein Atom Eisen darin enthalten ist, fordert dies ein Molekulargewicht von 14000—11200. Man kam also hier auf sehr nahe beieinander liegende Zahlen.

Zu einer weiteren Methode der Molekulargewichtsbestimmung kommt man auf Grund der Avogadroschen Regel. Diese lautet: Bei gleichen Temperatur- und Druckverhältnissen enthalten die verschiedenen Gase die gleiche Anzahl Molekeln im Liter. So kann man aus dem Gewicht eines Gases oder einer verdampften Substanz das Molekulargewicht ermitteln, wenn man es mit dem gleichen Volumen Wasserstoffgas vergleicht. Die Avogadrosche Regel wurde von J. H. van't Hoff verallgemeinert und auf Lösungen ausgedehnt: Danach ist der „osmotische Druck“ eines gelösten Stoffes proportional der Zahl der gelösten Molekeln und ebenso groß, wie wenn die Substanz verdampft wäre. Bringt man eine Zuckerlösung in eine Tonzelle, die derart gedichtet ist, daß Wasser aus- und eintreten kann, der Zucker jedoch nicht<sup>1)</sup>, so sucht sich der Zucker wie ein Gas auszudehnen; infolgedessen tritt Wasser in die Zelle ein, die Lösung steigt in der Tonzelle, und man kann, wenn man ein Steigrohr aufgesetzt hat, aus der Steighöhe direkt den osmotischen Druck der Lösung abmessen. — Es gibt jedoch auch indirekte Methoden. Sie beruhen darauf, daß, entsprechend dem osmotischen Druck, der Siedepunkt einer Lösung erhöht, der Gefrierpunkt erniedrigt wird. Diese Veränderungen müssen im idealen Fall streng proportional der Konzentration des gelösten Stoffes vor sich gehen; gerade so wie ein ideales Gas bei doppeltem Druck das halbe Volumen, bei dreifachem Druck  $\frac{1}{3}$  des ursprünglichen Volumens einnimmt. Man kann also durch Bestimmung des

<sup>1)</sup> Eine solche Zelle nennt man halbdurchlässig oder semipermeabel.

Gefrier- oder des Siedepunktes einer Lösung das Molekulargewicht bestimmen. Diese beiden Methoden werden bei Kristalloiden der direkten osmotischen Druckablesung vorgezogen. Die Gründe sind folgende: Es ist unendlich schwer, eine für Kristalloide wirklich dichte Zelle herzustellen.

Das, was die direkte Messung des osmotischen Druckes für Kristalloide unbrauchbar macht, fällt zwar bei Kolloiden weg; fast jede Membran hält Kolloide zurück, und die geringen Steighöhen sind leicht meßbar. Bei den hydrophilen Kolloiden wird jedoch unter Umständen ein hoher osmotischer Druck durch deren Quellungsdruck (vgl. S. 71 ff. u. S. 134) vorgetäuscht. — Um den osmotischen Druck der anhaftenden Kristalloide zu beseitigen, pflegte man keine halbdurchlässigen, sondern für Kristalloide durchlässige Membranen (Kollodiumsäckchen, tierische Membranen) zu verwenden.

Diese physikalischen Methoden der Molekulargewichtsbestimmung beruhen auf der Voraussetzung, daß die Substanz in der Lösung (die Vergasung kommt für Kolloide nicht in Betracht) wirklich in Molekeln zersplittert wird. Diese Voraussetzung trifft bereits bei Kristalloiden vielfach nicht zu, bei Kolloiden dürfte sie geradezu die Ausnahme bilden. Bei Kristalloiden finden wir nach dieser Methode teils zu niedrige, teils zu hohe Zahlen. Der erstere Fall tritt ein, wenn sich die Substanz nicht vollkommen zerteilt, wenn zwei, drei oder mehr Molekeln in Lösung assoziiert bleiben; wir finden dann die Hälfte, ein Drittel usw. des osmotischen Druckes, den eine molekulare Verteilung aufweisen müßte. — Mit Rücksicht darauf, daß Ultramikroskop und Ultrafiltration in vielen Lösungen von Biokolloiden Teilchen von einer Größe erkennen lassen, die nach allen übrigen Erfahrungen keine molekulare Verteilung aufweisen, können wir schon annehmen, daß wir in kolloiden Lösungen meist Molekelgruppen vor uns haben, und daß wir mit osmotischen Methoden keine Aufklärung über das wahre Molekulargewicht erhalten werden.

Die osmotische Methode kann aber auch ein zu kleines Molekulargewicht vortäuschen; wenn nämlich die Substanz noch weitergehend als in Molekeln zersplittert ist. Dies trifft zu bei Elektrolyten. Eine verdünnte NaCl-Lösung, die in Na- und Cl-Ionen zerfallen ist, weist einen doppelt so hohen osmotischen Druck auf und könnte somit eine halbe Molekulargröße vortäuschen. — Auch in dieser Richtung können wir bei Kolloiden Irrtümern ausgesetzt sein, sofern dieselben in Ionen zerfallen. Die osmotische Methode zeigt uns nur an, in wie viele Bruchstücke ein Molekularkomplex in Lösung zerfällt; sie kann Minimal-, sowohl als Maximalzahlen für das Molekulargewicht geben. Bereits bei Kristalloiden muß man die Methode mit vorsichtiger Berücksichtigung aller Umstände anwenden, bei Kolloiden kann sie zu großen Täuschungen Veranlassung geben. Wir wissen schon von vornherein, daß bei den enormen Molekulargewichten der Kolloide die Gefrierpunktserniedrigungen, die Siedepunktserhöhungen nur ganz winzige sein können, die allerfeinste Messungen

beanspruchen. Die Sache wird aber noch dadurch kompliziert, daß Kristalloide von Kolloiden adsorbiert werden können und kaum zu entfernen sind. Jede Kristalloidmolekel oder jedes Kristalloidion kann dann den osmotischen Druck der vielleicht 1000fachen Gewichtsmenge einer Kolloidmolekel vortäuschen.

Auch der Diffusionskoeffizient kann bei Kristalloiden zur Ermittlung des Molekulargewichts herangezogen werden; bei Kolloiden gibt er wieder nur Auskunft über die mittlere Teilchengröße. — Die Methode leidet nicht so sehr unter der Vergrößerung der Molekel, da mit deren Zunahme nur das Quadrat des Diffusionskoeffizienten proportional sinkt. — Hingegen ist die Adsorption von Kristalloiden wieder sehr störend, da jede Kristalloidmolekel oder jedes Ion als Vorspann für das betr. Kolloidteilchen dient und dessen Diffusionsgeschwindigkeit beschleunigt.

Bevor wir zu Beispielen übergehen, wollen wir noch einer Methode gedenken, welche uns über den Inhalt einer Lösung unterrichten kann; es ist die Leitfähigkeit. In einer Lösung wird der elektrische Strom nur durch die in der Lösung befindlichen elektrisch geladenen Teilchen (Ionen- bzw. Ion-Mizellen) transportiert<sup>1)</sup>. In einer NaCl-Lösung nehmen Na- und Cl-Ionen, in einer Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung 2 Na- und SO<sub>4</sub>-Ionen, also 3 Ionen am Transport teil. Die Voraussetzung ist, daß sämtliche Molekeln vollkommen oder fast vollkommen in Ionen gespalten sind, was nur bei starken Elektrolyten und bei großen Verdünnungen der Fall ist. Die Leitfähigkeit vermittelt uns somit Multipla des Molekulargewichts: Minimalzahlen.

Es war mir vor allem darum zu tun, durch diese Darlegungen zu zeigen, was die verschiedenen Methoden zur Ermittlung des Molekulargewichts leisten, daß sie nur Grenzzahlen vermitteln, daß aus einer einzigen Methode nichts herauszulesen ist.

Die folgenden Zeilen werden zeigen, welche Fußangeln noch gelegt sind, um einen Einblick in die Größe der Molekel bei Kolloiden zu erschweren.

Zu den kolloiden Stoffen, deren Konstitution wir auf chemischer Grundlage bestens kennen, gehören die Seifen.

Wie F. Krafft und A. Smits fanden, zeigen Seifenlösungen in sehr verdünnten Lösungen gut bestimmbare Siedepunktserhöhung, doch nimmt diese keineswegs proportional der Seifenkonzentration zu, wie nachstehende Tabelle von A. Smits an Natriumpalmitat erweist:

Konzentration in Molen	Siedepunktserhöhung
0,0282	0,024 <sup>0</sup> C
0,1128	0,045
0,2941	0,050
0,5721	0,060.

<sup>1)</sup> In neuerer Zeit bürgert sich der Ausdruck Elektroäquivalent oder Äquivalentaggregation (R. Wintgen) ein. Dies ist das Verhältnis  $\frac{\text{Masse}}{\text{Ladung}}$  der Mizelle. — Die Masse wird ausgedrückt in gr wasserfreier Substanz, die Ladung in Farad.

Während also die Konzentration auf das 20fache steigt, erhöht sich der Siedepunkt nur auf das  $2\frac{1}{2}$ fache. Bei einer Lösung von 19,5% Natriumstearat fand F. Krafft überhaupt keine Erhöhung des Siedepunktes gegenüber reinem Wasser.

Dieses Verhalten der Seifenlösungen wird durch die Untersuchungen von Mac Bain\*<sup>1 u. 2)</sup> verständlich, welcher fand, daß in  $n/10$ -Lösungen die Seife in der Hauptsache als einfacher Elektrolyt in echter Lösung mit einfachen Ionen vorhanden ist, während mit steigender Konzentration der Seifenlösung sich eine wachsende Zahl von Fettsäure-Anionen und außerdem Wasser und undissoziierte Seife zusammenlagern unter Bildung einer großen Ion-Mizelle (vgl. S. 8). Bereits in  $n/2$ — $n/1$ -Seifenlösungen ist das Anion mit dem Fettsäure-Ion vollkommen kolloid geworden.

Umgekehrte Verhältnisse fand R. Zsigmondy\*<sup>7)</sup> bei Kongorot und Benzopurpurin. Hier sprachen die Messung des osmotischen Druckes, der Gefrierpunktserniedrigung und der Leitfähigkeit für die auf Grund chemischer Überlegungen gewonnenen Molekulargewichte. Ultrafiltrationen bewiesen jedoch, daß Molekelkomplexe vorliegen.

Betrachten wir die Resultate, zu denen W. Biltz und A. v. Vegesack\*) auf Grund ihrer Untersuchungen mit der osmotischen Methode kamen: Echte Kolloide, wie Eisenoxyd, Wolframsäure usw. zeigen so lange einen geringen osmotischen Druck, als sie noch Elektrolyt enthalten; in dem Maße, als der Elektrolyt schwindet, aggregieren sich die Kolloidteilchen zu größeren Komplexen, die dann keinen osmotischen Druck mehr zeigen. Für den Bestand dieser Kolloide ist also ein Gehalt an Elektrolyt unumgänglich nötig.

Als dann die genannten Forscher „Kolloidelektrolyte“, nämlich kolloide Farbsalze (Kongorot, Nachtblau, Benzopurpurin) untersuchten, deren chemische Konstitution, Molekulargewicht usw. auf chemischem Wege ermittelt ist, kamen sie besonders bei Kongorot zu einem Resultat, das wir etwas näher betrachten wollen. Kongorot besitzt die Formel  $C_{32}H_{22}N_6S_2O_6Na_2$ , ist als disulfosaures Na ein starker Elektrolyt. Sein Molekulargewicht (M) beträgt 696. Wegen seiner elektrolytischen Dissoziation in 3 Ionen (2 Kristalloide und 1 Kolloid) sollte man einen dreimal so großen osmotischen Druck erwarten, als seinem Molekulargewicht entspricht. Statt dessen fanden sowohl W. M. Bayliss, W. Biltz und A. v. Vegesack\*) sowie Donnan und Harris\*) bei Dialyse gegen reines Wasser einen Druck, der rund 5% niedriger war, wie wenn die undissoziierte Molekel wirksam gewesen wäre. — Die Erklärung ist nicht schwierig. Nennen wir die Farbsäure des Kongorot  $RH_2$ , so ist Kongorot  $RNa_2$ . In Lösung zerfällt ein Teil in die Ionen R und  $NaNa$ , von diesen bildet wieder ein, wenn auch sehr kleiner Bruchteil mit den H und OH-Ionen des Wassers RH (Farbsäure) und NaOH. Dieser Vorgang wäre ohne erhebliche Bedeutung für die Änderung des osmotischen Druckes, wenn die Messung in einem geschlossenen Gefäß vorgenommen werden könnte, in dem das Gleichgewicht nicht verändert wird. In Wahrheit aber erfolgt die Messung in einer für Kristalloide durchlässigen Membran.

Das gebildete NaOH diffundiert also weg und es kann sich wieder etwas neue Farbsäure (RH) bilden. Der Vorgang setzt sich so lange fort, bis in der Membran fast nur noch die kolloide Farbsäure übrig ist. Man mißt somit in diesem Fall nicht den hohen osmotischen Druck des elektrolytisch stark dissoziierten Farbsalzes, sondern den der fast undissoziierten Farbsäure.

Wurde jedoch gegen elektrolythaltiges Außenwasser gemessen, so ergab sich ein viel niedrigerer osmotischer Druck, der einem M von 2088 entsprach. Ein volles Verständnis für diese Erscheinung werden wir erst gewinnen, wenn wir uns mit den Membrangleichgewichten (s. S. 62 u. ff.) genauer vertraut gemacht haben.

Die vermitteltst der direkten osmotischen Methode gefundenen Zahlen bedürfen somit einer Revision. Es fand z. B. E. H. Starling als osmotischen Druck der Serumkolloide bei 1%igem Serum 4 mm Hg, entsprechend einem scheinbaren Molekulargewicht von ca. 50000, E. W. Reid für 1%iges Hämoglobin 369 mm Hg Druck; daraus ergäbe sich ein scheinbares Molekulargewicht von ca. 65000, eine Zahl, die sich zwar den von R. O. Herzog und Sv. Arrhenius durch Diffusion gefundenen Werten nähert. — Diese Zahlen sind aber das 4—10fache dessen, was auf chemischem Wege als Molekulargewicht ermittelt wurde.

In Wahrheit erweist sich die Theorie der direkten Messung des osmotischen Druckes als sehr schwierig (vgl. S. Donnans Theorie, S. 62 u. ff.). Das Einzige, was wir durch direkte Messung wissen, ist, daß kolloide Lösungen in der Tat einen osmotischen Druck besitzen, und daß dieser mit dem Dispersitätsgrad zunimmt. — Eine Überlegung zeigt uns jedoch, wie niedrig diese osmotischen Drucke sein müssen. Theoretisch sollten alle Lösungen, welche gleiche Zahl von Teilchen des gelösten Stoffes enthalten, gleichen osmotischen Druck ausüben. Somit üben alle Lösungen, welche 1 Mol (Molekulargewicht in Grammen) enthalten, gleichen osmotischen Druck aus, nämlich 22,4 Atmosphären<sup>1)</sup>. So besitzt z. B. eine Lösung von 342 g Rohrzucker den gleichen osmotischen Druck wie 60 g Harnstoff oder 1 g Wasserstoff-Ion in 1 Liter Wasser. Man hat auf verschiedene Weise ziemlich übereinstimmend gefunden, daß 1 Mol eines jeden Stoffes aus  $6,1 \times 10^{23}$  Molekeln<sup>2)</sup> besteht, folglich üben  $6,1 \times 10^{23}$  Molekeln oder Bruchstücke von Molekeln oder Molekelkomplexe, d. h. Teilchen in 1 Liter einer Lösung, einen osmotischen Druck von 22,4 Atmosphären aus. — Nehmen wir an, die feinsten Goldteilchen einer kolloiden Goldlösung besäßen einen Durchmesser von nur 2  $\mu$  (also den fünften Teil der ultramikroskopischen Sichtbarkeit), so müßte man nach Svedberg<sup>\*3)</sup> zur Herstellung einer kolloiden Goldnormallösung (die also  $6,1 \times 10^{23}$  solcher Goldteilchen im Liter enthielte) 50 kg Gold auf 1 Liter einengen, was praktisch unmöglich ist.

<sup>1)</sup> Assoziationen können starke Abweichungen bedingen.

<sup>2)</sup> Diese Zahl  $N = 6,1 \times 10^{23}$  heißt Loschmidtsche oder Avogadrosche Zahl, und geben die verschiedenen Methoden zu ihrer Ermittlung recht übereinstimmende Werte.

Das höchste, was man experimentell erreichen könnte, wäre 1 g Gold im Liter; diese Lösung besäße im günstigsten Fall einen osmotischen Druck von  $4,5 \times 10^{-4}$  Atm., d. h. sie würde im Osmometer 4,65 mm ansteigen.

Wir brauchen hier nicht weiter alle mißglückten Versuche zur Bestimmung des Molekulargewichts von Kolloiden nach physikalischen Methoden anzuführen, es gibt deren Dutzende. Entweder ergaben sie überraschend niedere Molekulargewichte, dann konnte meist beim Nachprüfen gezeigt werden, daß das Kolloid durch Kristalloide verunreinigt war, oder die gemessenen Zahlen waren so klein (die Molekulargewichte so groß), daß sie in die Grenzen der Beobachtungsfehler fielen, d. h. es war zweifelhaft, ob die betr. Kolloide überhaupt einen osmotischen Druck besaßen.

Das Molekulargewicht ist der Ausdruck einer chemischen Betrachtung gelöster oder gasförmiger Stoffe, das bei Kolloiden durch die physikalischen Methoden nicht zu ermitteln ist. Was wir durch letztere Methoden finden, sind Gruppen von mehr oder minder zahlreichen Molekeln, häufig im Adsorptionsgleichgewicht mit Spuren von Kristalloiden, die nicht entfernt werden konnten, oder im Gleichgewicht mit Elektrolyten, welche die elektrolytische und hydrolytische Dissoziation des Kolloidelektrolyten beeinflussen.

Man unterscheidet deshalb vielfach zwischen Molekulargewicht und Molekularaggreatgewicht (oder Molatgewicht). — So hat man z. B. für Gelatine aus dem Salzsäurebindungsvermögen ein Molekulargewicht von 850—1100 gefunden, während ihr Molekularaggreatgewicht auf Grund des osmotischen Druckes und ähnlicher Methoden etwa 30000 ergibt. Das besagt, daß rund 30 Einzelmolekeln, vielleicht durch „Nebervalenzen“, in einem größeren Komplex (Mizelle) zusammengehalten werden. — Recht allgemein können wir sagen, daß Kolloide fast stets als Mizellen gelöst sind (vgl. S. 8).

Unsere gesamte bisherige Betrachtung beschäftigte sich mit gelösten Stoffen.

In den Fragenkomplex brachten nun die Forschungen über feste Stoffe, über die Kristallstruktur, neue Schwierigkeiten und neue Erkenntnisse.

Was ist die Molekel in einem Kristall? In einem Kochsalzkristall ist beispielsweise ein Chloratom nach allen Seiten von Natriumatomen, diese allseits von Chloratomen umgeben; es liegt nicht der geringste Grund vor, es einem Natrium- bzw. Chloratom zuzuordnen. Oder im Kohlenstoffkristall sind 4 CO<sub>2</sub>-Gruppen zusammengelagert. In diesen Gebilden schwimmt der Molekularbegriff. Man ist deshalb bei der festen Materie gezwungen, andere Begriffe, „Dynaden“, einzuführen.

Der Name bringt bereits zum Ausdruck, daß hierbei an die Mitwirkung von Kräften gedacht wird: Kraftwirkungen halten die Atome in der Molekel, z. B. der Kohlenstoffverbindungen, zusammen, Kraftwirkungen ordnen die Atome und Molekeln im Kristall und halten sie fest (Kohäsionskräfte). —

Als „Dynade“ bezeichnet deshalb Weißenberg ein System, in welchem jedes Atom durch stärkere Kräfte an die übrigen Atome des Systems gebunden ist, als an irgend welche anderen Atome. — Bei den meisten Kohlenstoffverbindungen ist somit die Dynade identisch mit der Molekel; sie kann aber auch größer sein; bei kolloiddispersen Systemen kann man z. B. ein Primärteilchen als Dynade bezeichnen. Andererseits kann die Dynade auch aus einzelnen Atomen bestehen, z. B. im Kochsalzkristall.

Auch die Strukturchemie sieht sich genötigt, den neuen Erkenntnissen Rechnung zu tragen und gelangt zu ähnlichen Vorstellungen aber anderen Bezeichnungen. Sie sagt: Beim Übergang aus dem festen Zustand in Lösung oder bei der Vergasung werden Bindungen (Nebervalenzen, aggregierende Bindungen) aufgehoben, die bei Rückkehr in den festen Zustand wieder auftreten. Die Bindungen von Atomen bzw. Atomgruppen, welche nicht aufgehoben werden können, ohne den betr. Stoff irreversibel zu verändern, bezeichnet M. Bergmann\*<sup>2)</sup> als Individualbindungen und diejenigen Atomgruppen, die den Übergang von einem Aggregatzustand in den anderen überdauern, als Individualgruppen; diese sind die charakteristischen Bausteine (**Grundkörper**) der chemischen Stoffindividuen. Ein Stoff, z. B. ein Eiweißkörper, kann somit in Wasser eine kolloide Lösung bilden, in einem andern Lösungsmittel hingegen, beispielsweise Phenol, in Individualgruppen von einfacher chemischer Konstitution zerfallen. Wird das Phenol entfernt, so treten alsdann die Individualgruppen wieder zu den ursprünglichen Gruppen höherer Ordnung zusammen.

Bergmann fordert für den Nachweis von Individualgruppen die Feststellung der Reversibilität, der Rückkehr zum ursprünglichen Stoff nach Entfernung des Lösungsmittels. Dieser Nachweis ist meines Erachtens nur dann durchführbar, wenn der Stoff aus einer oder ganz wenigen Individualgruppen besteht; andernfalls können sich die Bausteine anders gruppieren, also andere Stoffe bilden, ohne daß die Individualgruppen zerstört waren.

Unsere Definitionen: Atom, Ion, Molekel usw. haben wir beim Studium des gasförmigen und flüssigen Zustandes gewonnen. Beim festen Zustand sind die Elementarbausteine durch Kräfte zusammengehalten, die durch Wärme (Verdampfung oder Vergasung) sowie durch Lösungsmittel teilweise oder ganz aufgehoben werden können. Offenbar bestehen im festen Zustand Zusammenhänge, die je nach Art des Lösungs- oder Verteilungsmittels nicht immer gleichsinnig gelöst werden. — Deshalb sind unsere bisherigen Definitionen auch nicht mehr für alle Zustände zutreffend.

Wir haben diese Fragen hier nur angedeutet, da sich zur Zeit alles im Fluß befindet und wir vielleicht in wenigen Jahren uns zu klareren Erkenntnissen durchgerungen haben.



Da der **p<sub>H</sub>-Begriff** sehr häufig vorkommen wird, so wollen wir ihn hier kurz erläutern:

Auch reines Wasser kann zu einem zwar sehr geringen Bruchteil in Ionen zerfallen. Es befinden sich im Liter  $10^{-7}$  Gramm H-Ionen ( $H^+$ ) und ebenso viele nämlich  $17 \cdot 10^{-7}$  Gramm OH-Ionen ( $OH^-$ ), denn das Atomgewicht von  $H = 1$ , das von  $OH = 17$  ( $O = 16 + H = 1$ ) bei  $22^\circ$ . — Das Ionenprodukt des Wassers ist konstant, und zwar  $10^{-14}$ :  $H^+ \times OH^- = 10^{-14} = k$ . Das heißt: Vermehre ich die H-Ionen, so müssen die OH-Ionen abnehmen und umgekehrt. Die Erhöhung der  $H^+$ -Konzentration kann man z. B. durch eine Säure oder ein saures Salz erzielen; die Erhöhung der  $OH^-$ -Ionenkonzentration durch eine Lauge oder ein basisches Salz. Als den Neutralpunkt bezeichnet man den, in welchem  $H^+ = OH^-$ , also jedes in einer Konzentration  $10^{-7}$  im Liter vorhanden ist. Sauer nennt man eine Lösung in der  $H^+ > 10^{-7}$ ; alkalisch in der  $H^+ < 10^{-7}$ . Ist z. B. die  $H^+$ -Konzentration 10mal so groß, wie im Neutralpunkt, so ist  $H^+ = 10^{-6}$ .

Sørensen schlug vor, die Reaktion einer Lösung durch den negativen Logarithmus auszudrücken und diese Größe als Wasserstoffexponenten  $p_H$  zu bezeichnen. Also man sagt nun  $p_H = 6$  statt  $H^+ = 10^{-6}$ . Als neutral gilt eine Lösung vom  $p_H = 7$ . Eine Lösung mit einem  $p_H < 7$ , z. B.  $p_H = 5$ , ist sauer; eine solche mit einem  $p_H > 7$ , z. B.  $p_H = 11$  ist alkalisch, denn in ihr ist die  $OH^-$ -Konzentration hoch, nämlich  $OH^- = 10^{-3}$ .

## Kapitel IV.

### Bewegungserscheinungen.

#### Brownsche Bewegung.

Betrachtet man einen Tropfen Milch unter dem Mikroskop, so fallen einem die Fetttropfchen durch ihre starke Lichtbrechung (dunkler Ring, hell leuchtender Kern) auf. Man bemerkt an ihnen ein gewisses Zittern, „Wimmeln“; diese eigentümlichen oszillierenden Bewegungen sind um so intensiver, je kleiner die Tröpfchen sind (Abb. 7); solche von über  $4 \mu$  Durchmesser zeigen die Erscheinung nicht. Das Phänomen wurde bereits im Jahre 1827 von dem englischen Botaniker R. Brown an Pflanzenpollen, der in Wasser suspendiert war, entdeckt und nach ihm benannt. Man kann es an jeder Suspension oder Emulsion von genügender Feinheit beobachten; Teilchen von  $1 \mu$  Durchmesser zeigen bereits Verschiebungen von  $1 \mu$ . Der „Mückentanz“, das Hin- und Herschwirren der leuchtenden Teilchen, das man bei einem Blick in das Ultramikroskop<sup>1)</sup> bemerkt, ist nichts anderes

<sup>1)</sup> Mit Recht macht R. Lorenz darauf aufmerksam, daß der große Fortschritt unserer Erkenntnis nicht von Brown herrührt, der die „Wimmelbewegung“ mi-

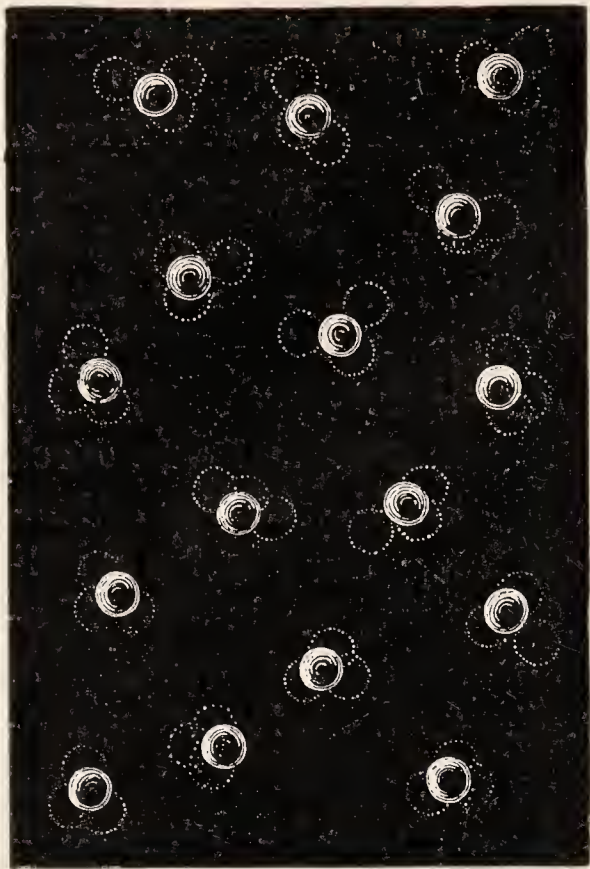


Abb. 7.  
Brownsche Bewegung von Milchkügelchen (nach O. Lehmann).

als die Brownsche Bewegung in enorm verstärktem Maß; sind doch auch die Teilchen sehr viel kleiner als die, welche man im Mikroskop beobachten kann. Teilchen von 10—50  $m\mu$  haben hier eine Geschwindigkeit von über 100  $\mu$  in der Sekunde. — Diese Bewegungen, welche man im Ultramikroskop sieht, gleichen bereits ganz dem Tanz der Molekeln, wie man ihn sich auf Grund der kinetischen Gastheorie vorzustellen pflegt.

Die Geschwindigkeit ist abhängig von der Zähigkeit des Dispersionsmittels und wächst mit der Temperaturerhöhung. — Sehr naheliegend ist die Frage, ob wir hier bereits die Molekularbewegung selbst sehen. In gewissem Sinne ist diese Frage zu bejahen. Jene Bewegung wird nämlich hervorgerufen durch die Stöße der Lösungsmittelmolekeln.

A. Einstein und M. v. Smoluchowski haben unabhängig voneinander aus der kinetischen Gastheorie Gesetze für die Brownsche Bewegung (Größe der Bewegung und Abhängigkeit von Temperatur sowie Viskosität) abgeleitet. Man könnte a priori annehmen, daß ein in einer Flüssigkeit schwebendes Teilchen in Ruhe bleiben müßte, da es gleichzeitig von allen Seiten von einer gleichgroßen Zahl Molekelstöße getroffen wird. Die Unrichtigkeit dieser Vorstellung weist M. v. Smoluchowski durch einen sehr hübschen Vergleich zurück: Wenn man sehr lange Roulette spielt, so sind die Chancen des Verlustes und des Gewinnes gleich groß (Bankhalter unberücksichtigt). Spielt man jedoch nur kurze Zeit, so wird man den einen Tag gewinnen, den andern verlieren. Mit andern Worten: Die Wahrscheinlichkeitsrechnung zeigt, daß die Überzahl der Molekelstöße, welche ein Teilchen in einem bestimmten Sinne treffen können, hinreicht, um ihm eine Bewegung nach der einen oder anderen Richtung zu erteilen; je kleiner das Teilchen ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß die gleichzeitigen Impulse von verschiedenen Seiten sich nicht aufheben, desto stärker ist seine Bewegung.

Die Formel von v. Smoluchowski, sowie die von A. Einstein fordert, daß bei gleicher Teilchengröße  $\frac{A^2\eta}{Z}$  konstant ist.

$A$  = Amplitude,  $\eta$  = Zähigkeit,  $Z$  = Schwingungszeit.

kroskopischer Teilchen zuerst beobachtete, sondern von R. Zsigmondy, der erkannte, daß Teilchen von der Größenordnung der Molekeln sich in ebensolcher Bewegung befinden.

The Svedberg hat durch äußerst sinnreich erdachte Methoden diese Werte an seinen kolloiden Metallen in verschiedenen Dispersionsmitteln gemessen und die Konstanz bestätigt. Die absoluten Zahlen für die gemessenen und die berechneten Amplituden stimmen zwar nicht genau überein, sind aber von gleicher Größenordnung, d. h. die gefundenen Werte sind im Durchschnitt dreimal so groß als die berechneten. — Ferner fand Seddig die bei Temperaturzunahme geforderte Vergrößerung der Amplitude quantitativ zahlenmäßig bestätigt.

Das ist immerhin eine ganz überraschende Übereinstimmung zwischen der heute durch das Auge gesehenen und gemessenen Bewegung kleinster Teilchen mit der auf Grund wissenschaftlicher Phantasie gewonnenen Vorstellung, welche sich Kroenig im Jahre 1856 und Clausius 1857 von der Bewegung der Gasmolekeln gebildet und mathematisch formuliert hatten (kinetische Gastheorie). Jede Untersuchung, welche seitdem über die Gasgesetze und die Bewegungen kolloider Teilchen angestellt wurde, hat innige Übereinstimmung erwiesen. Die Gasgesetze zeigten sich als gültig für die Lösungen sehr verdünnter hydrophober Kolloide, und umgekehrt konnten auch die Gasgesetze aus den Bewegungen kolloider Teilchen rekonstruiert werden. — Das Boylesche Gesetz besagt, daß das Volumen ( $v$ ) eines Gases umgekehrt proportional dem auf ihm lastenden Druck ( $p$ ) ist:  $v : v' = p' : p$ . Das Gay-Lussacsche Gesetz formuliert die Volumenveränderung eines Gases mit der Temperatur ( $t$ ) ( $v = v_0 (1 + \alpha t)$ ), wo  $v_0$  das Volumen bei  $0^\circ$ ,  $\alpha$  der Ausdehnungskoeffizient ist. Nach molekularkinetischen Anschauungen befinden sich bei doppeltem Druck in gleichem Raumteil doppelt so viel bewegte Teilchen, wie bei einfachem Druck, und bei Temperaturzunahme (gleichen Druck vorausgesetzt)  $\alpha$ mal weniger Teilchen als in dem betr. Gasvolumen bei  $0^\circ$ . Dies setzt jedoch Mittelwerte voraus; in Wahrheit werden in der einen Sekunde mehr, in der andern weniger Teilchen in einem bestimmten Raumteil sein. Das Mittel aus dem „Momentanwert“ aber muß, wenn die Annahme richtig ist, Zahlen ergeben, welche das Boyle-Gay-Lussacsche Gesetz bestätigen. — Die mathematische Beziehung zwischen diesem Gesetz und den „Momentanwerten“ rührt von M. v. Smoluchowski her. Die experimentelle Bestätigung erfuhr es durch direkte Zählung der Teilchen von „Momentanwerten“ im Ultramikroskop seitens The Svedberg\*<sup>4</sup>) und durch Zählung entsprechender kinematographischer Aufnahmen seitens R. Lorenz\*) und Eitel. — Damit ist auch die Brücke geschlagen zwischen der Thermodynamik, welche die Erscheinungen nur auf Grund ihres Energiegehaltes und dessen Wandlungen studiert, und der kinetischen Molekulartheorie, welche die Materie als kleinste in Bewegung befindliche Teilchen ansieht.

Der Stoß, den unsere ultramikroskopisch sichtbaren Teilchen wider die Gefäßwand führen, ist der Druck, den sie ausüben; er wird meßbar beim molekular dispersen System als osmotischer Druck.

Auch der osmotische Druck, also eine Funktion von Bewegung und

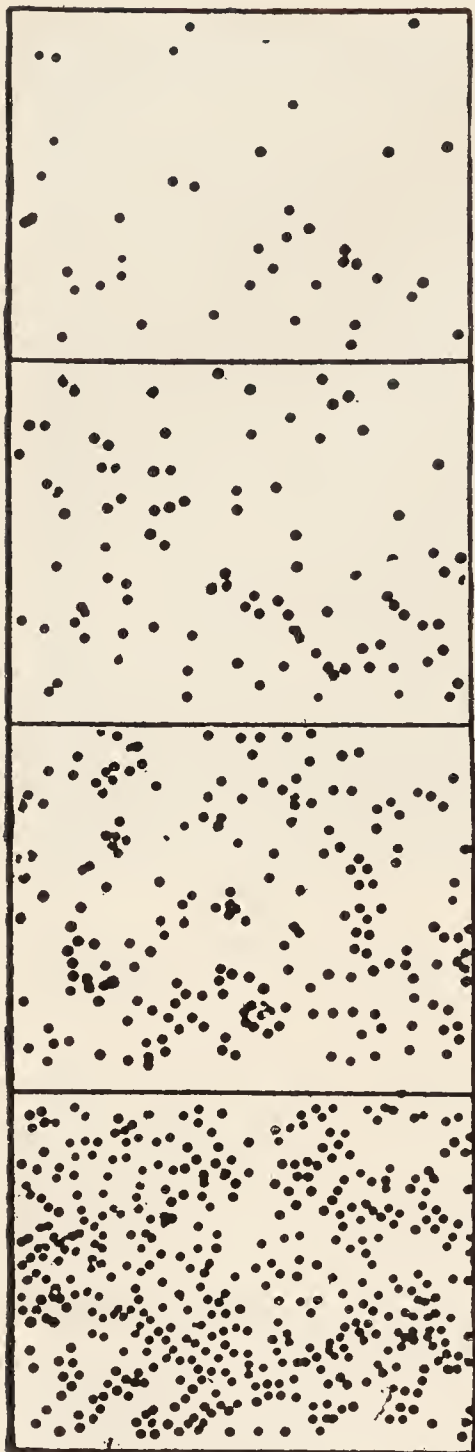


Abb. 8.  
Gummiguttsuspension unter dem Einfluß der Schwere (nach Perrin).

Masse, einer Suspension, deren Teilchen sichtbar und meßbar sind, wurde durch J. Perrin verknüpft mit den Forderungen der kinetischen Gastheorie und der Thermodynamik, nämlich mit ihrem Energiegehalt in Form von Wärme.

Folgende Überlegung wird dies erläutern: Unter dem Einfluß der Erdanziehung haben die unteren Schichten der Atmosphäre eine größere Dichte als die oberen, d. h. die Zahl der Gasteilchen (Molekeln) in 1 ccm ist größer in nächster Nähe der Erde als in großer Höhe. Dies gilt nicht nur für Gase, sondern auch für Lösungen oder suspendierte Stoffe.

J. Perrin stellte sich nun eine sehr feine Gummiguttsuspension her, die er in einem hohen Zylinder aufstellte. Nach und nach bildete sich unter dem Einfluß der Gravitation und der Diffusion ein Gleichgewichtszustand heraus, bei dem sich am Boden des Zylinders eine dichte Suspension befand, deren Teilchenzahl nach oben abnahm, also eine Atmosphäre en miniature (Abb. 8). Mittels des Ultramikroskopes zählte er die in einer Schicht von je 0,12 mm Dicke vorhandenen Teilchen. Der (osmotische) Druck eines Teilchens läßt sich aus folgender gaskinetischer Gleichung berechnen:

$$\ln \frac{n_0}{n} = \frac{1}{k} mgh \left( 1 - \frac{1}{s} \right)$$

$n_0$  und  $n$  sind die in der Volumeneinheit gefundene Zahl von suspendierten Teilchen in der Niveauhöhe 0 und  $h$ ;  $m$  = Masse,  $g$  = Erdbeschleunigung,  $s$  = Dichte der Teilchen.

$k$  ergab  $43 \cdot 10^{-15}$ .

Wenn nun dieser Druck eines Teilchens dem Druck einer Molekel (in Lösung oder als Gas) entspricht, so gilt die Gleichung:

$$k = \frac{RT}{N}$$

Hier ist  $N$  die anderweitig ermittelte Zahl der in einer Grammolekel vorhandenen Molekeln (Loschmidtsche Zahl s. S. 47), nämlich  $6,1 \cdot 10^{23}$ ,  $T = 295^\circ$ ,  $k$  ergab  $43 \cdot 10^{-15}$ . Daraus berechnet sich  $R = 2,1$  cal. statt 1,98 cal. Daraus würde sich ein Molekulargewicht jener Gummigutteilchen von  $3 \cdot 10^9$  ergeben.

Noch weiter ging The Svedberg\*<sup>6</sup>): er ersetzte die Erdanziehung in seiner Ultrazentrifuge (s. Abb. 9) durch die Zentrifugalkraft. Bei 40000 Touren in der Minute entsprach die dabei erreichte Zentrifugalkraft dem 94000fachen der Schwerkraft. Durch eine sinnreiche optische Konstruktion konnte er die Sedimentation in regelmäßigen Zeitabständen (z. B. alle 30 Minuten) photographisch registrieren.

Svedberg machte zunächst seine Messungen an Goldsolen bekannter Teilchengröße (23 und  $5 \mu\mu$  Durchmesser). Dann ging er dazu über, auch

hydrophile Kolloide, wie Albumin, Kohlenoxydhämoglobin u. a. zu zentrifugieren. Aus den Konstanten der Zentrifuge und der Diffusionskonstante der betr. Kolloide konnte er so das Molekulargewicht derselben ermitteln. Für Kohlenoxydhämoglobin fand er ein mittleres Molekulargewicht von  $2 \cdot 33400$  für bis zu 90% der gelösten Teilchen, während die restlichen 10% auf Teilchen mit 33400 und  $3 \cdot 33400$  fielen.

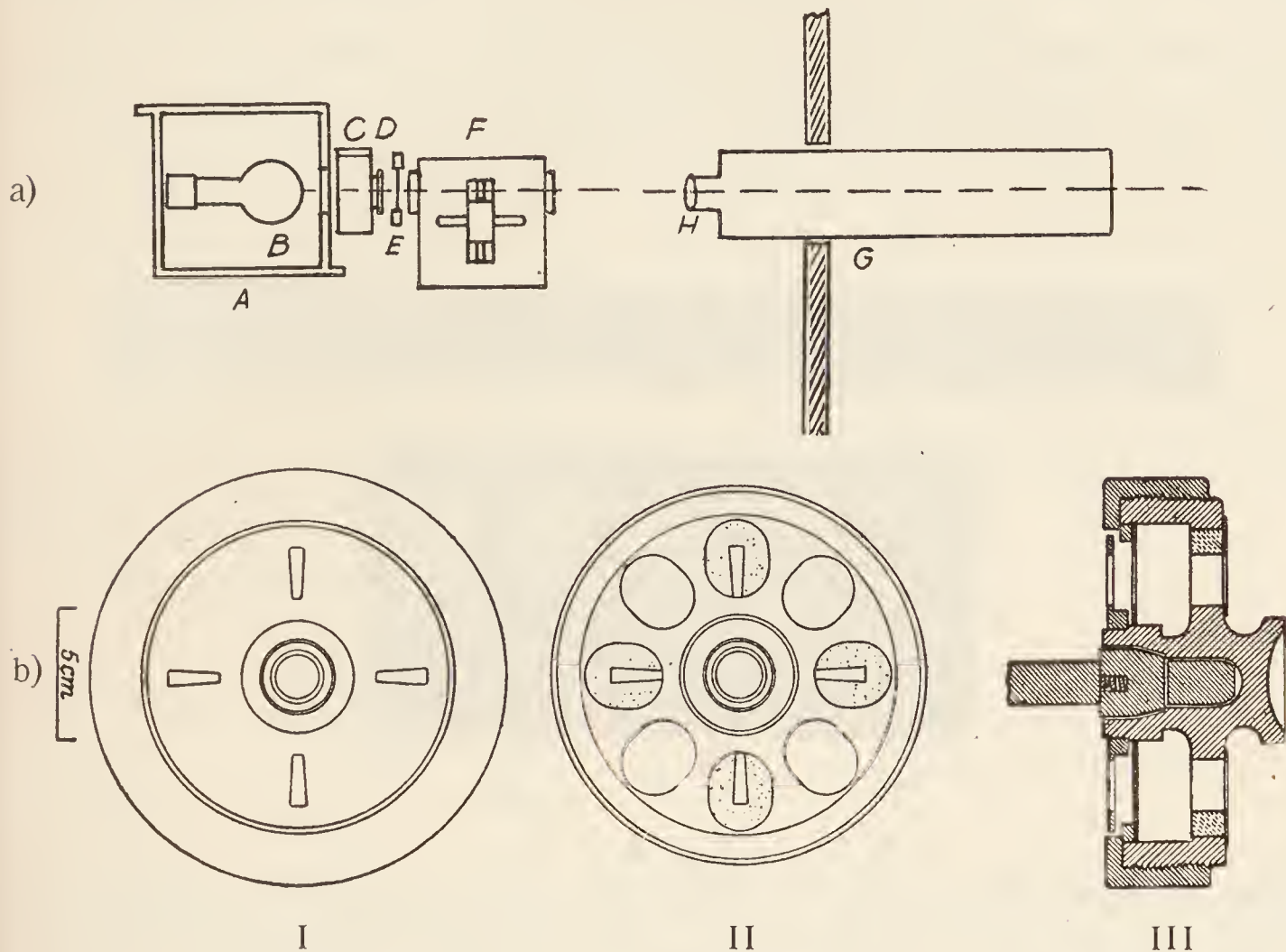


Abb. 9.

a) Versuchsanordnung zur Messung der Sedimentationsgeschwindigkeit von Proteinen (nach Svedberg). A wassergekühlter Raum; B Lampe; C und D Lichtfilter; E photographischer Verschluss; F Ultrazentrifuge; G photographische Kamera; H Objektiv.

b) Ultrazentrifuge. I Unterteil des Rotors; II Oberteil des Rotors; III Vertikalschnitt durch den Rotor. — Die vier keilförmigen Kammern in den „Speichen“ sind die durchsichtigen Kammern mit dem Zentrifugat.

Abb. 10 zeigt das Bild einer Kohlenoxyd-Hämoglobinlösung nach 1,  $1\frac{1}{2}$ , 2stündigem usf. Zentrifugieren, darüber eine Skala der gleichen Lösung in verschiedenen Konzentrationen.

### Diffusion.

Schichtet man über eine konzentrierte Zucker- oder Salzlösung vorsichtig reines Wasser, ohne daß Mischung eintritt, so findet man, daß sich nach einiger Zeit (in Stunden bis Tagen) der Zucker bzw. das Salz im Wasser ausbreiten; man sagt, der Zucker diffundiert in das Wasser. Wählt

man eine gefärbte Salzlösung, z. B. Kupfersulfat, so kann man den Gang der Diffusion leicht an der Färbung erkennen. Es ist im Prinzip derselbe Vorgang, wie wenn man komprimiertes Gas in Luft ausströmen läßt; der Unterschied liegt nur in der verschiedenen Geschwindigkeit.

Es hat sich nun gezeigt, daß verschiedene Stoffe häufig eine sehr verschiedene Diffusionsgeschwindigkeit haben, die für die betr. Stoffe charakteristisch ist. — Jene charakteristische Konstante bezeichnet man als „Diffusionskoeffizienten“, den man folgendermaßen definiert. Er entspricht derjenigen Stoffmenge, welche bei dem Konzentrationsgefälle 1 pro cm einen Querschnitt von 1 qcm pro Sekunde<sup>1)</sup> passiert.

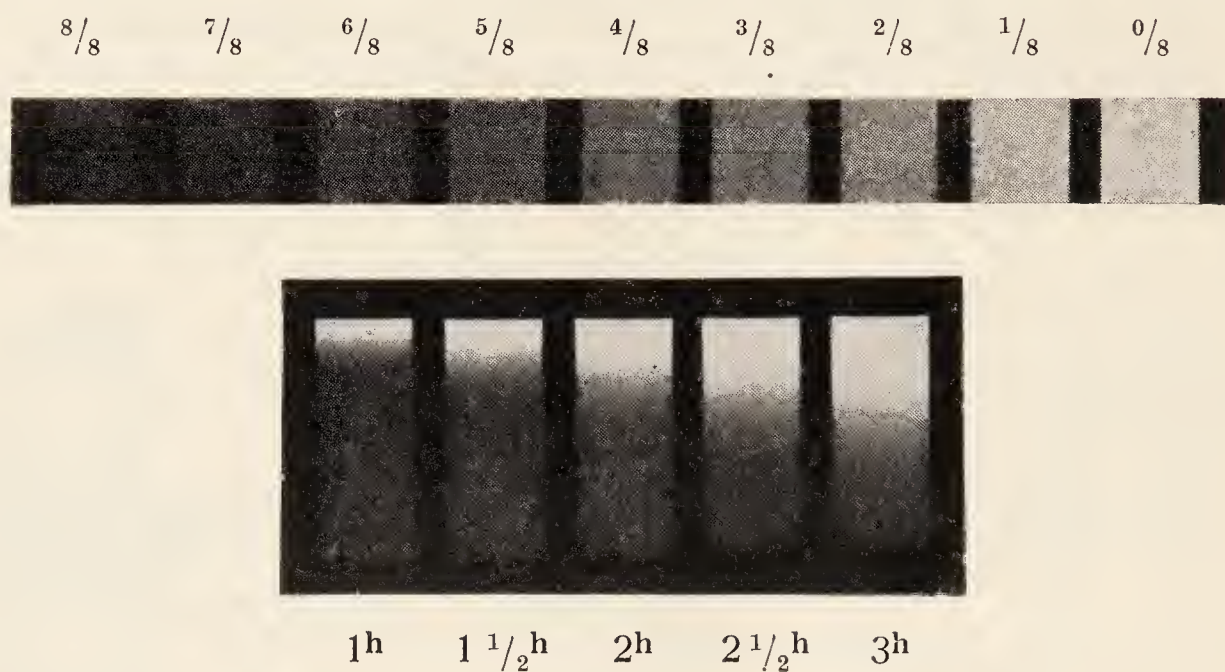


Abb. 10.

Photographische Aufnahmen der Zentrifugierung einer Kohlenoxyd-Hämoglobinlösung nach 1,  $1\frac{1}{2}$ , 2,  $2\frac{1}{2}$ , 3 Stunden bei einer mittleren Zentrifugalkraft von 94000 mal der Schwerkraft (unten); oben ist die zugehörige Konzentrationskala der Kohlenoxyd-Hämoglobinlösung abgebildet.

Es ist ersichtlich, daß die Größe frei von jeder hypothetischen Vorstellung ist. — Nun hat sich gezeigt, daß der Diffusionskoeffizient bei Kristalloiden in einer Beziehung zum Molekulargewicht steht: kleine Molekeln diffundieren rasch, große langsam. Bei Verwendung geeigneter Formeln hat sich eine recht gute Übereinstimmung gezeigt bei Molekulargewichten, die nicht kleiner als 50 und nicht größer als 500 waren. — Man ist dann weiter gegangen und hat aus dem Diffusionskoeffizienten das Molekulargewicht von Kolloiden zu berechnen gesucht, deren M unbekannt ist. Hier zeigen sich Unstimmigkeiten, deren Hauptgrund wohl darin liegt, daß in kolloiden Lösungen keine „Molekeln“, sondern „Teilchen“, d. h. Komplexe von Molekeln schwimmen.

Verknüpfen wir die Tatsache, daß der Diffusionskoeffizient bei zunehmender Molekulargröße abnimmt, mit dem, was wir von der Brown-

<sup>1)</sup> Wegen der Kürze dieser Zeit muß man den Koeffizienten meist mit einer großen Zahl multiplizieren oder als Zeiteinheit den Tag wählen.

schen Bewegung wissen, so ist die Beziehung in die Augen springend. Wir sahen, daß die Bewegung um so kleiner ist, je größer die Teilchen, und es ist einleuchtend, daß, wenn wir über ein Metallhydrosol Wasser sichten, die starken translatorischen Bewegungen, welche wir unter dem Ultramikroskop sehen, das Hydrosol in das reine Wasser führen müssen. Bei größeren Suspensionen mit ihren bloß vibrierenden Bewegungen dürfen wir eine Diffusion nicht erwarten. — An verschiedenen kolloiden Goldlösungen hat jedoch Svedberg\*<sup>5)</sup> den Diffusionskoeffizienten messen können und aus der sehr einfachen Beziehung (Teilchengröße umgekehrt proportional dem Diffusionskoeffizienten) die Teilchengröße berechnet. Die Versuche wurden angestellt mit zwei Goldlösungen, die nach ultramikroskopischer Messung Teilchen von 1—3  $m\mu$  und von 20—30  $m\mu$  enthielten. Die Übereinstimmung zwischen Messung und Rechnung war eine relativ gute<sup>1)</sup>.

Auch an hydrophilen Kolloiden sind eine Reihe von Diffusionskoeffizienten gemessen worden, welche eine bemerkenswerte Konstanz aufweisen, so daß man sie als charakteristisch für den betr. Stoff betrachten darf (Sv. Arrhenius, v. Euler, R. O. Herzog, Öholm).

Einige Zahlen mögen das Gesagte erläutern.

Substanz	Diffusionskoeffizient D bei 20°	Molekulargewicht anderweitig gefunden	aus D berechnet	Teilchendurchmesser in $m\mu$	Beobachter bzw. Berechner
Harnstoff . . .	110	60	40	0,34	Öholm
Glyzerin . . .	73	92	91	0,51	„
Resorzin . . .	66	110	111	0,57	„
Rohrzucker . .	38	342	337	0,98	Graham-Stephan
Inulin . . . .	14	{ 973? 2612?	2430	2,65	Öholm
Dextrin . . . .	10,5	—	4440	3,57	„
Lösl. Stärke . .	7	—	10000	5,36	„
Pepsin . . . .	7	—	10000	4,60	Herzog
Lab . . . . .	6,6	—	11200	4,88	„
Eieralbumin . .	5,9	—	14200	5,46	„
Emulsin . . . .	3,6	—	37700	8,88	„
Invertin . . . .	3,3	—	44900	9,76	„

Alle oben angeführten Tatsachen beweisen, was Einstein bereits 1905 betont hat, daß zwischen einer kristalloiden Lösung und einer kolloiden nur ein gradueller Unterschied besteht, und daß die translatorische Bewegung der Teilchen eines Kolloids der Diffusion von kristalloiden Molekeln entspricht.

<sup>1)</sup> Wegen der mathematischen Beziehungen zwischen Diffusionskoeffizient, Molekulargewicht und Molekel- bzw. Teilchendurchmesser vgl. R. O. Herzog\*<sup>2)</sup> und L. W. Öholm\*<sup>2)</sup>.

### Diffusion in Gallerten.

Wir haben bisher nur die Diffusion in rein wässriger Lösung betrachtet; im Organismus jedoch erfolgt sie innerhalb eines mehr oder minder dichten kolloiden Mediums. Ist die Konzentration des Kolloids nicht sehr groß, so ist die Diffusion nicht erheblich verzögert.

Früher glaubte man sogar, daß die Diffusion einer Kristalloidlösung in einer Gallerte, z. B. Gelatine oder Agar, ebenso rasch erfolge wie in reinem Wasser. Dies gilt jedoch nur für sehr wasserreiche Gallerten (z. B. 2%ige Gelatine-Gallerte). — Erst die Untersuchungen von H. Bechhold und J. Ziegler\*<sup>2)</sup>, Kurt Meyer\*), Peter Nell\*) und L. W. Öholm\*<sup>3)</sup> zeigten definitiv, daß Elektrolyte und Nichtelektrolyte in Gallerten einen Widerstand erfahren, der meist ihre Diffusionsgeschwindigkeit herabsetzt bzw. ihren Diffusionsweg vermindert, und daß die Behinderung mit der Konzentration des Gels zunimmt.

Ja selbst das Alter der Gallerte kann einen Einfluß haben. So zeigte F. Stoffel\*) (aus dem H. Zanggerschen Laboratorium), daß der Diffusionsweg von Kristalloiden in rasch erstarrter Gelatine ein größerer ist, als in langsam erstarrter, doch gleicht sich dieser Unterschied nach einigen Tagen aus.

Ein wesentlich anderes Verhalten zeigen stark hydratisierte Salze, die von einer starken Wasserhülle umgeben sind (wie z. B. die Chloride der alkalischen Erden und Kupferchlorid). Sie besitzen nach v. Fürth\*) und F. Bubanović in Gallerten ein weit höheres Diffusionsvermögen, als in rein wässriger Lösung; sie verhalten sich so, wie wenn sie durch die Gallerte von der sie behindernden Wasserhülle befreit würden.

Viele Salze erleiden in Wasser eine Hydrolyse; da die Diffusionsgeschwindigkeit der so gebildeten Säure und Base oft eine sehr verschiedene ist, so findet eine Trennung statt (Vanzetti\*), die besonders bei der Diffusion im kolloiden Medium von größtem biologischen Einfluß sein kann.

Durch Gegenwart dritter Substanzen kann die Diffusion in Wasser verzögert oder beschleunigt werden. In noch viel höherem Grade erfolgt eine Beeinflussung der Diffusion in Gallerten. — Auf S. 75 u. ff. werden wir sehen, daß durch Chlor-, Jod-, Nitrat- usw. Ionen, Harnstoff u. a. die Quellung begünstigt, durch Sulfat-, Zitrat- usw. Ionen, sowie durch Alkohol, Zucker u. a. die Quellung gegenüber reinem Wasser vermindert wird, daß gewissermaßen die Maschen des Kolloidnetzwerkes erweitert und verengert werden können. So ist es leicht verständlich, daß die Diffusion durch die engen Maschen weniger rasch von statten geht als durch die weiten. Daß eine solche Beeinflussung der Diffusion in der Tat erfolgt, wurde von H. Bechhold und J. Ziegler\*<sup>2)</sup> experimentell erwiesen: sie zeigten, daß z. B. Harnstoff die Durchlässigkeit von Gelatine und Agargallerte für Elektrolyte und Nichtelektrolyte erhöht, während Natriumsulfat, Trauben-



zucker, Glyzerin und Alkohol die Durchlässigkeit vermindern. — Eine Erhöhung findet nach Böhi\*) auch durch Sulfogruppen statt.

Es ist klar, daß jeder Stoff, der die Durchlässigkeit von anderen Stoffen erhöht, auch für sich selbst den Weg bahnt: haben wir z. B. eine Gallerte mit Harnstoff durchtränkt, so werden die nachfolgenden Harnstoffteilchen rascher eindiffundieren können, während umgekehrt die ersten eingedrunghenen Natriumsulfat-, Traubenzuckerteilchen den nachfolgenden durch Beeinflussung des Gels den Weg versperren.

Stellen wir uns eine Gallerte als ein schwammartiges Netzwerk vor, so wird die Diffusion einer Substanz um so stärkere Hemmungen erfahren, je erheblicher die Teilchengröße ist. In den Farbstoffen besitzen wir eine Körperklasse, die alle Übergänge von echt kristalloider Lösung zu den echten Kolloiden aufweist. Wir dürfen also aus Diffusionsversuchen mit Farbstoffen interessante Rückschlüsse auf den Farbstoff, wie auf die Eigenschaften der Gallerte erwarten. Die ersten Versuche mit Ausblick auf die Färbbarkeit von Geweben wurden von Bechhold vorgenommen (vgl. S. 30 u. ff.). Systematische Versuche verdanken wir seitdem Herzog\*) und Polotzky, sowie J. Traube\*<sup>2</sup>) und Köhler. — Aus ihnen ergibt sich, daß bei Farbstoffen die Diffusion in Wasser 2—10mal größer ist, als in 5% Gelatine. — Es zeigt sich ein gewisser Parallelismus zur Dialyse von Farbstoffen, wie er von W. Biltz aufgestellt wurde. Danach erfolgen Gallertdiffusion und Dialyse rasch bis zu 45 Atomen in der Farbstoffmolekel, langsam bei 45—70 Atomen und über 70 Atome überhaupt nicht mehr.

Collander\*<sup>3</sup>) untersuchte dann die Diffusion zahlreicher kristalloider Substanzen durch Kollodiummembranen und fand, daß ihr Permeiervermögen in erster Linie von ihrem Molekularvolumen abhängt, daß die Kollodiummembranen wahre Molekelsiebe sind. Die aus der Reihe fallende höhere Diffusionsgeschwindigkeit von Phenol und Nitrophenol erklärt sich mit einer Löslichkeit dieser Stoffe in der Membransubstanz.

Gerade bei der Diffusion von Farbstoffen kann man zahlreiche Komplikationen beobachten, die zweifellos auch bei anderen Körperklassen auftreten, bei ihnen aber nicht sichtbar sind. Bei den meisten Farbstoffen ist die Diffusionsgrenzzone mehr oder weniger unscharf. Dies erklärt sich damit, daß die Farbstoffe bei ihrer Lösung in verschieden große Teilchen zerfallen, deren Diffusionsgeschwindigkeit ungleich ist. — Eine scheinbare Verzögerung kann durch Adsorption des Farbstoffes seitens der Gallerte erfolgen, ja die Diffusion kann dadurch ganz aufgehoben werden. H. Bechhold und J. Ziegler\*<sup>2</sup>) zeigten, daß Gelatine durch Methylenblau stark angefärbt und dadurch die Diffusion in Gelatine verzögert wird, während sich der Saft der roten Rübe als ein Farbstoff erwies, der nicht bemerkenswert adsorbiert wird.

Berücksichtigen wir schließlich noch, daß auch die Adsorption durch Gegenwart von Salzen und Nichtelektrolyten stark beeinflussbar ist, daß

auch hierdurch wieder eine Wirkung auf die Diffusion ausgeübt wird, so sehen wir, welche Komplikationen auftreten können, wenn die Diffusion in kolloiden Medien erfolgt.

Lange Zeit galt die Diffusion von Hydrosolen im wässrigen Medium als zweifelhaft, in Gallerten schien sie ausgeschlossen. Th. Graham bezeichnet es ja geradezu als ein Charakteristikum der Kolloide, daß sie andere Kolloide nicht durchdringen können. H. Bechhold\*<sup>2)</sup> wies jedoch nach, daß auch echte Eiweißstoffe in Gelatinegallerte einzudiffundieren vermögen. Der Beweis wurde durch die Präzipitinreaktion erbracht: Mischt man Ziegen Serum mit Kaninchenserum, so ist keine besondere Erscheinung bemerkbar. War aber das Kaninchen vorher mit Ziegen Serum behandelt (gespritzt), und mischt man das Serum des vorbehandelten Kaninchens mit Ziegen Serum, so tritt die Fällung eines Eiweißkörpers, eines „Präzipitins“, ein. — Bechhold mischte eine 1%ige Gelatinelösung mit einem Gehalt von 0,85% NaCl mit dem gleichen Volumen Antiziegen-Kaninchenserum. Über die im Eisschrank erstarrte Gallerte wurde Ziegen Serum geschichtet. Bereits nach 24 Stunden hatte sich in der Gelatine eine trübe Niederschlagschicht gebildet, die binnen 120 Stunden bis zu 5 mm in die Gelatine eindringen konnte. Das gleiche fand statt, wenn das Ziegen Serum mit der Gelatine gemischt und das Kaninchenserum überschichtet wurde. In beiden Fällen waren also genuine Serumbestandteile in die Gelatine eindiffundiert.

In ähnlicher Weise zeigten Sv. Arrhenius\*<sup>2)</sup> und Th. Madsen, daß nicht nur Diphtherietoxin und Tetanolysin, sondern auch das hochkolloide Diphtherie-Antitoxin und Antitetanolysin in 5%ige Gelatinegallerte einzudiffundieren vermögen.

Eine solche Diffusion von Kolloiden in eine Gallerte kann man natürlich nur erwarten, wenn die Maschen sehr weit, d. h. die Gallerte sehr verdünnt ist, anderenfalls ist die Gallerte ein Gitter, das jedes Vordringen verhindert.

### Membranen.

Es wird zweckmäßig sein, den Begriff der Membranen in folgender Weise abzuleiten: Machen wir das kolloide Medium, die Gallerte, dichter und dichter, d. h. wasserärmer, so muß die Diffusion immer mehr behindert werden. Wir kommen sehr bald zu Grenzen, wo Kolloide überhaupt nicht mehr zu diffundieren vermögen. Damit gelangen wir zu einem speziellen Fall unserer bisherigen Betrachtung, zu den Membranen. Als solche bezeichnen wir irresoluble Gele, deren Flächenentwicklung im Verhältnis zu ihrem Durchmesser sehr groß ist. Sie spielen eine bedeutsame Rolle im Organismus; hier seien nur die allgemeinen Eigenschaften berücksichtigt; ihre biologischen Funktionen werden im III. Teil behandelt.

Wegen der großen physikalischen und chemischen Verschiedenheit der Membranen des Organismus hat man es beim Studium der prinzipiellen Eigenschaften vorgezogen, mit künstlichen Membranen zu operieren.

Schichtet man auf eine konzentrierte Kupfersulfatlösung vorsichtig eine ganz verdünnte Lösung von Ferrozyankalium, so bildet sich an der Berührungsstelle durch chemische Umsetzung eine ganz dünne braune Haut von Ferrozyankupfer. Dieselbe ist sehr empfindlich, die leiseste Bewegung zerreißt sie. Setzen wir jedoch beiden Lösungen Gelatine zu und lassen die beiden Salze innerhalb der Gallerte gegeneinander diffundieren, so bildet sich an der Berührungsstelle eine durch die Gallerte gestützte Membran von großer Widerstandsfähigkeit. — Allgemein ausgesprochen: Läßt man innerhalb eines kolloiden Mediums, das als Stütze dient, zwei Stoffe gegeneinander diffundieren, die zusammen einen Niederschlag geben, so bildet sich an der Berührungsstelle eine Membran. Diese Membran kann je nach der Natur der reagierenden Substanzen von sehr verschiedener Durchlässigkeit sein.

Solche Membranen wurden seit Moritz Traube\*) vielfach studiert, insbesondere von G. Tammann\*), W. Pfeffer\*<sup>1)</sup>, Adie\*), P. Walden\*) und N. Pringsheim\*). — Das Hauptinteresse galt jedoch den osmotischen Erscheinungen von Salzlösungen, welche an solchen Niederschlagsmembranen untersucht werden konnten, während die Eigenschaften der Membranen selbst mit wenigen Ausnahmen nur sekundär Beachtung fanden. — Für die osmotischen Untersuchungen eignen sich besonders Ferrozyankupfer, Ferrozyanzink, überhaupt Membranen aus Ferrozyan-Metallverbindungen, weil sie für viele Salze vollkommen undurchlässig sind. Da sie für Wasser durchlässig, für die meisten Kristalloide jedoch undurchlässig sind, so bezeichnet man sie kurz als halbdurchlässige oder semipermeable Membranen<sup>1)</sup>. Läßt man z. B. eine Ferrozyanzinkmembran in einer Gelatinegallerte entstehen und übt durch Zusatz von Ferrozyankalium einen sehr hohen osmotischen Druck aus, so platzt die Membran trotz der Gallertstütze, aber sie läßt vorher keine Ferrozyankaliumlösung durchdiffundieren.

Außer diesem Grenzfall gibt es aber noch Membranen von der verschiedensten Durchlässigkeit. Anschließend an den Botaniker N. Pringsheim\*) haben sich H. Bechhold und J. Ziegler\*<sup>1)</sup> eingehend mit solchen beschäftigt. Sie imprägnierten Gelatine mit Silbernitrat oder Chlorbarium, füllten die geschmolzenen Lösungen in Reagensröhrchen und überschichteten sie nach dem Erstarren mit einer geschmolzenen Gelatinegallerte, die Chlornatrium bzw. Natriumsulfat enthielt. Zuweilen war zwischen die beiden Salzgallerten noch eine Zwischenschicht reiner Gelatine geschoben. An den Berührungsstellen entstanden Membranen von Chlorsilber bzw. Bariumsulfat, die aber für die beiderseitigen Salzlösungen durchlässig waren, denn die Membranen wuchsen in der Richtung des höheren osmotischen Druckes, d. h. in die Lösung mit geringerem osmotischem Druck hinein. War z. B. die Silbernitratlösung konzentrierter, so diffundierte

<sup>1)</sup> Nach Collander\*<sup>1 u. 2)</sup> sind auch die semipermeablen Membranen sehr dichte Ultrafilter, die lediglich für Stoffe von einem Molekularvolumen  $> 150$  undurchlässig sind.

diese durch die Membran hindurch und wuchs in die Chlornatriumgelatine hinein, war letztere konzentrierter, so erfolgte das umgekehrte. Besaßen beide Seiten gleichen osmotischen Druck, so entstand eine ganz dünne Membran, welche aber genügte, die Diffusion der beiden Salze vollkommen zu hindern. Offenbar waren die Maschen des Netzwerkes von dem membranbildenden Niederschlag ausgefüllt, denn sobald die Membran umgeschmolzen wurde, war sie auch wieder durchlässig. In der gleichen Untersuchung wurde festgestellt, daß nur sichtbare Niederschlagsmembranen die Diffusion behindern.

Es bietet keine Schwierigkeiten, auch aus rein organischem Material ähnliche Niederschlagsmembranen durch Diffusion zu erzeugen. Bereits auf S. 46 haben wir darauf hingewiesen, daß man durch Eindiffundieren von Ziegenserum in Antiziegen-Kaninchenserum eine Membran erhalten kann, und wir werden später noch einmal darauf zurückkommen, daß H. Bechhold\*<sup>2</sup>) durch Eindiffundieren von Metaphosphorsäure in eiweißhaltige Gelatine Membranen erhalten hatte. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß man solche noch in beliebig anderer Weise erzeugen kann. Nur darf man sich keineswegs vorstellen, daß eine Membran etwas Starres, Unveränderliches ist; es werden vielmehr die Stoffe, welche sie durch- und umspülen, sie stets beeinflussen, sie durchlässiger oder undurchlässiger machen und auf diese Weise unter Umständen eine Selbstregulation oder eine Ventilwirkung hervorrufen.

Bisher liegen keine Untersuchungen vor, in welcher Weise die beschriebenen Niederschlagsmembranen durch eindiffundierende Kristalloide in ihrer Durchlässigkeit beeinflußt werden. Es ist jedoch a priori anzunehmen, daß eine solche Beeinflussbarkeit ebensowohl statthat, wie bei den resolublen Gallerten. — Daß Membrane durch Kolloide mehr oder minder rasch verstopft werden können, ist eine Beobachtung, welche man bei Ultrafiltration häufig machen kann.

Mit den Niederschlagsmembranen haben eine Anzahl getrockneter tierischer und pflanzlicher Häute sowie Pergamentpapier große Ähnlichkeit; sie sind nicht oder nur noch wenig quellungsfähig. Man benutzt sie bei der Dialyse zur Trennung der Kolloide von den Kristalloiden.

Die im Organismus befindlichen Membrane sind meist mehr oder minder gequollen; beim Trocknen büßen sie diese Eigenschaft in hohem Maße ein.

Für die meisten Kristalloide wirken Kollodiummembrane als Molekelsiebe, soweit die betr. Stoffe nicht Verbindungen mit der Membransubstanz eingehen (Collander\*<sup>3</sup>); vgl. auch S. 57).

Ebenso wie resoluble Gele können aber Membrane stark adsorbierend wirken und auf diese Weise Diffusion wie Filtration in hohem Maße beeinflussen. — Es werden z. B. Farbstoffe, insbesondere die basischen, von vielen Membranen stark adsorbiert, ebenso gewisse Gruppen von Enzymen, z. B. Arachnolysin, Staphylolysin, Lab (H. Bechhold\*<sup>4</sup>). Solch adsor-

bierte Stoffe können die Durchlässigkeit der Membran vermindern; in diesem Sinne wirken z. B. Gerbsäure, Formaldehyd, Chromate.

Alkohol, Äther, Azeton, Zucker sollen in bestimmten niederen Konzentrationen die Permeabilität erhöhen; stärkere Konzentrationen wirken teilweise im entgegengesetzten Sinne. Oberflächenaktive Stoffe wie Na-Oleat, Na-Glykocholat, Koffein u. a., welche die Benetzbarkeit erhöhen, begünstigen die Durchlässigkeit (Brinkmann u. A. v. Szent-Györgyi).

Eingehende Untersuchungen über die Ionendurchlässigkeit von Kollodiummembranen verdanken wir L. Michaelis\*<sup>6</sup>), A. Fujita und Sh. Do kan\*). Nach ihnen sind für die Permeabilität von Elektrolyten folgende Faktoren bestimmend: 1. Größe der Ionen (wie bei den Molekeln); 2. die elektrische Ladung; sie hemmt die Ionen gleicher Ladung in ihrer Bewegung; die negativ geladene Kollodiummembran hemmt die Anionen. 3. Die Ladung der Ionen bewirkt eine elektrische Fesselung der umgebenden Wassermolekeln, wodurch eine Retardierung des Ions erfolgt, wenn sie in die Adhäsionssphäre der Porenwand fallen.

Elektrolyte können aber auch die Kapillarwand der Membranen und damit ihr Lumen verändern. Sie können z. B. die Quellung und damit die Durchlässigkeit beeinflussen. Alkalien erhöhen im allgemeinen die Quellung, Säuren nur in niederen Konzentrationen, während höhere Konzentrationen häufig Schrumpfung bewirken. Chemische Veränderung durch Chromsäure usw. vermindert die Permeabilität.

Befindet sich im Innern eines Kollodiumsackes eine Salzlösung und außen reines Wasser, so verhält sich das Wasser, wie wenn es positiv geladen wäre und von den Anionen des Elektrolyten angezogen, von den Kationen abgestoßen würde. Und zwar wächst die Anziehung bzw. Abstoßung mit der Valenz des Ions. — Ist jedoch der Kollodiumfilm mit einem Protein imprägniert, so hängt die Diffusion von der Membranladung ab, die ihr durch Säure oder Alkali erteilt wird. In schwach saurer Lösung z. B. diffundiert das Wasser, wie wenn es negativ geladen, durch die Kationen angezogen, durch die Anionen zurückgestoßen würde. Die Umkehr erfolgt im isoelektrischen Punkt der Membran. Salzlösungen gehorchen somit nicht vollkommen dem van't Hoff'schen Gesetz für den osmotischen Druck. Ja, es kann sogar zu negativer Osmose (Girard) kommen, d. h. es kann Wasser aus der Salzlösung wegdiffundieren, die Salzlösung kann sich konzentrieren. Dies kommt z. B. bei zweiwertigen Kationen vor. Befindet sich in einem Kollodiumsack eine  $\text{CaCl}_2$ -Lösung, so wird innen u. U. die negative Ladung der Wand nicht nur herabgesetzt, sondern die Membran kann sogar positiv geladen werden und es kann Wasser infolge von Elektroosmose durch die innen positiv, außen negativ geladene Membran aus der Salzlösung in das Außenwasser treten (J. Loeb). — Diese Erscheinung bietet vielleicht eine Teilerklärung für die Sekretion (Harn, Schweiß usw.) und für das Bluten der Pflanzen.

Eine Membran kann somit der Sitz einer elektromotorischen Kraft werden, sofern sie zwei Salzlösungen oder eine Salzlösung von Wasser trennt.

Auf Potentialdifferenzen weisen auch die Ergebnisse von R. Burian\*<sup>1)</sup> hin, der bei der Ultrafiltration von Eiweiß-Salz-Gemischen unter niederem Druck im Filtrat eine mit dem Filtrans isotonische Salzlösung erhielt. Filtrierte er aber bei hohem Druck, so zeigte das Filtrat eine geringere Salzkonzentration als die ursprüngliche Lösung.

Eine ungemein wichtige, grundlegende Studie über Membrangleichgewichte verdanken wir F. G. Donnan\*). Sie behandelt den osmotischen Druck und die Membranpotentiale von Elektrolyten, deren eines Ion ein Kolloid ist. Ohne auf die mathematische Begründung einzugehen, wollen wir versuchen, dem Gedankengang Donnans zu folgen: R sei ein saures Kolloid (z. B. Kongorot), das mit Na ein Salz bildet; der Strich, welcher in unserem Schema den „Kolloidelektrolyten“ von dem Wasser trennt, sei eine Membran, welche für das Kolloid unpassierbar ist.

a) Membranhydrolyse. Betrachten wir den Fall, daß außen das Wasser stets erneuert wird, so tritt die Erscheinung ein, welche wir bereits auf S. 45 u. 46 beschrieben haben und die wir durch folgendes Schema veranschaulichen können:



d. h. durch Hydrolyse bildet sich etwas Kolloidsäure, die nicht diffundieren kann, während das NaOH nach außen diffundiert. Ist das Kolloid eine starke Säure, so kommt der Prozeß rasch zum Stillstand, wenn das OH in der Außenflüssigkeit verbleibt, und es kann sich im Innern der Zelle ein osmotischer Druck bilden, welcher im wesentlichen von den Bestandteilen des Kolloidelektrolyten R und Na entwickelt wird, wie es z. B. bei Kongorot der Fall ist. — Ist der Kolloidelektrolyt eine schwache Säure, so diffundiert entsprechend mehr NaOH nach außen und nach Eintritt von Gleichgewicht wird der osmotische Druck im Innern der Zelle hauptsächlich von der hydrolytisch gespaltenen Kolloidsäure und dem NaOH entwickelt. Beispiel: Seifenlösung.

Entfernt man das NaOH ununterbrochen (durch Erneuerung des Wassers oder durch un- bzw. wenig dissoziierbare Bindung, z. B. Kohlensäure), so bleibt schließlich in der Zelle nur Kolloidsäure zurück, und zwar spielt sich der Prozeß um so rascher ab, je schwächer die Kolloidsäure ist. — Was hier für ein saures Kolloid gesagt ist, gilt entsprechend auch für ein basisches.

Auf Grund dieser Darlegung sehen wir, daß selbst Salze starker Säuren und Basen vollkommen hydrolytisch gespalten werden können, wenn das eine Ion ein Kolloid ist und von einer Membran zurückgehalten wird. Aus einem neutralen Salz kann somit Alkali (man denke an Darm- und Pankreas-

saft) oder Säure (Salzsäure im Magen, saurer Harn) durch Membranhydrolyse abgeschieden werden. Es bedarf auch keiner besonderen Darlegung, daß derselbe Vorgang durch Ultrafiltration zum gleichen Ergebnis führt.

Aber auch der umgekehrte Vorgang kann eintreten. Befindet sich in der von Membran umgebenen Zelle eine Kolloidsäure oder -base, z. B. ein amphoter Kolloid wie Eiweiß oder Fibrin, so genügt eine minimale H- oder OH-Ionen-Konzentration in der Außenflüssigkeit, um mit dem Kolloid in der Zelle ein Salz zu bilden, das dann quellend einen hohen osmotischen Druck entwickelt.

b) Betrachten wir den Fall, daß dem Kolloidelektrolyt innerhalb der Membran ein Elektrolyt mit gemeinsamem Ion außerhalb gegenüberstehe, z. B. das Na-Salz des Kongorot (RNa) und Kochsalz (NaCl). Wir haben dann folgendes Schema:

Anfangszustand		Gleichgewichtszustand	
R	Cl	R	Cl
Na	Na	Na	Na
(1)	(2)	NaCl	NaCl
		(1)	(2).

Na-Ion kann nicht von Raum (1) nach Raum (2) wandern, da das Anion R infolge seines kolloiden Charakters nicht folgen kann<sup>1)</sup>. Wohl aber wird Cl und mit ihm ebensoviel Na nach (1) diffundieren. — Die Menge NaCl, die überdiffundiert, wird von der Konzentration der Lösungen in Raum (1) und Raum (2) abhängen. Ist die Konzentration in Raum 2 ( $c_2$ ) hoch im Verhältnis zu der im Raum 1 ( $c_1$ ), so geht viel NaCl von (2) nach (1), im umgekehrten Fall wenig. — Die rechnerische Behandlung, vollkommene elektrolytische Dissoziation vorausgesetzt, führt zu folgender Gleichung, wenn  $c_1$  bzw.  $c_2$  die molare Ionenkonzentration in den betreffenden Räumen bedeuten und  $x$  der Bruchteil der molaren Ionenkonzentration ist, welcher von (2) nach (1) diffundiert

$$\frac{c_2 - x}{x} = \frac{c_1 + c_2}{c_2}$$

Ist  $c_2$  klein im Vergleich zu  $c_1$ , so kann man schreiben:  $\frac{x}{c_2} = \frac{c_2}{c_1}$ .

Ist  $c_1$  sehr klein, so ergibt sich  $\frac{x}{c_2} = \frac{1}{2}$ .

Folgende Tabelle, welche wir Donnans Arbeit entnehmen, mag die Verteilung des NaCl veranschaulichen.

<sup>1)</sup> Es müssen stets so viele Anionen wie Kationen in einer Lösung sein; eine Trennung durch Diffusion ist nicht möglich, sonst träten ja freie elektrische Ladungen auf.

Ursprüngliche Konzentration von NaR in (1)	Ursprüngliche Konzentration von NaCl in (2)	Ursprüngliches Verhältnis von NaR zu NaCl	Prozent NaCl von (2) nach (1) gewandert
$c_1$	$c_2$	$\frac{c_1}{c_2}$	$\frac{100 \times}{c_2}$
0,01	1	0,01	49,7
0,1	1	0,1	47,6
1	1	1	33
1	0,1	10	8,3
1	0,01	100	1

Während man a priori annehmen möchte, daß bei einer für NaCl vollkommen durchlässigen Membran sich dasselbe gleichmäßig in beiden Räumen verteilt, zeigt uns diese Tabelle, daß der Kolloidelektrolyt einen merkwürdigen Einfluß hat, sobald die NaCl-Konzentration sinkt. Der Kolloidelektrolyt vertreibt gewissermaßen das NaCl aus der Zelle. Ist z. B.  $c_1 = 1$ , so könnten von einer physiologischen Kochsalzlösung ( $c_2 = 0,145$ ) nur rund 11% in die Zelle dringen, oder wenn sie bereits in der Zelle wären, so würden sie bis auf 11% verdrängt. Die Membran ist also für das leicht diffusible NaCl scheinbar nur einseitig durchlässig.

c) Schließlich sei der Fall behandelt, daß dem Kolloidelektrolyten innerhalb der Membran ein Elektrolyt ohne gemeinsames Ion gegenüberstehe, z. B.:

Anfangszustand		Gleichgewichtszustand	
Na	K	Na	K
R	Cl	K	Cl
(1)	(2)	Cl	Na
		R	Cl
		(1)	(2).

Es sind also Na nach außen, K und Cl nach innen diffundiert. Wir bekommen dann, wenn z. B.  $C_{Na}(1)$  die molare Konzentration des Na in Raum (1) bedeutet, folgende Beziehung:

$$\frac{c_{Na(1)}}{c_{Na(2)}} = \frac{c_{K(1)}}{c_{K(2)}} = \frac{c_{Cl(1)}}{c_{Cl(2)}} = \frac{c_1 + c_2}{c_2}$$

Ist die Konzentration in der Zelle ( $c_1$ ) groß im Vergleich zur Außenlösung ( $c_2$ ), so ist

$$\frac{c_1 + c_2}{c_2} = \frac{c_1}{c_2}$$

Ist  $c_1$  klein, so wird  $\frac{c_1 + c_2}{c_2} = 1$ .



Betrachten wir den ersteren, physiologisch häufigen Fall: es sei z. B.  $c_1 = 100$  und  $c_2 = 1$ , so heißt das:

99% des ursprünglich in (1) vorhandenen Na bleiben in (1); nur 1% diffundiert nach (2).

99% des ursprünglich in (2) vorhandenen K diffundieren nach (1).

Nur 1% des ursprünglich in (2) vorhandenen Cl diffundiert nach (1).

Auf diese Weise kommen wir zu einem Verständnis der uns bisher ganz unverständlichen Salzverteilung in den Zellen, z. B. den roten Blutkörperchen. Ein kolloides Anion zieht also die fremden kristalloiden Kationen an und vertreibt die Anionen; Umgekehrtes leistet ein kolloides Kation.

Bei Anwendung der Donnanschen Theorie auf biologische Probleme ist zu beachten, daß sie praktisch nur dann zum Ausdruck kommt, wenn die molare Konzentration des Kolloidelektrolyts, z. B. des Albumins von ähnlicher Größe ist, wie die der Kristalloidelektrolyte, z. B. des Kochsalzes. Da letztere häufig sehr viel höher ist, so nimmt die „Donnansche Verschiebung“ oft sehr kleine Werte an (vgl. auch Rona\*<sup>1</sup>) und György).

Schließlich hat Donnan auch für die elektrischen Potentialdifferenzen Formeln aufgestellt, welche nach Erreichung der von uns betrachteten Gleichgewichtszustände auftreten müssen (Membranpotentiale).

Es existiert bereits eine große Anzahl von Theorien, welche die Potentialdifferenzen an Organen und die im Organismus auftretenden elektrischen Ströme erklären sollen (Muskeln, Nerven, elektrische Fische). Diese Theorien leiden teils an dem Fehler, daß sie Voraussetzungen bedingen, welche im Organismus nie gegeben sind, teils daß im Organismus weit erheblichere Potentialdifferenzen auftreten, als sich nach jenen Theorien erreichen lassen. Hierin unterscheidet sich die Donnansche Theorie wesentlich von den früheren.

Wir wollen hier nicht die Formel darlegen, sondern eine allgemeine Betrachtung zum Verständnis anstellen:

Habe ich zwei gleichkonzentrierte Lösungen von NaCl, die durch eine Membran getrennt sind, bringe in jede ein Platinblech und verbinde diese durch einen Draht, so fließt kein Strom in dem Draht. Sind die Lösungen jedoch verschieden konzentriert, so kann ich (theoretisch) so lange elektrische Energie gewinnen, bis durch Diffusion der Konzentrationsunterschied ausgeglichen ist. Man nennt solche Anordnungen „Konzentrationsketten“. Auch das System Kolloidelektrolyt, Salz oder Wasser ist eine Konzentrationskette, die beim Übergang aus dem „Anfangszustand“ in den „Gleichgewichtszustand“ Strom liefert. Aber auch nach Eintritt des Gleichgewichtszustandes bestehen noch zwischen den durch die Membran getrennten Lösungen Potentialdifferenzen. Diese sind der ungleichen Konzentration der Ionen an den beiden Seiten der Membran zuzuschreiben. Stellen wir uns als einfachstes Beispiel den Gleichgewichtszustand zwischen NaR und NaCl vor, wie er in unserer Tabelle (S. 63) gekennzeichnet ist, wenn die ursprüng-

liche Konzentration  $\text{NaR} : \text{NaCl} = 1 : 1$  ist und nach Eintritt des Gleichgewichts 33%  $\text{NaCl}$  von (2) nach (1) gewandert sind. Das schematische Bild wäre:

Gleichgewichtszustand

Na	Na
Na	Na
Cl	Cl
R	Cl
(1)	(2).

Hier heben sich alle Ladungen gegenseitig auf, bis auf die von Cl und R.

Dem langsam wandernden Anion R steht das rasch wandernde Anion Cl gegenüber, es muß somit eine Potentialdifferenz an der Grenzfläche auftreten.

In den bisher beschriebenen Fällen ist die Membran selbst der Sitz einer Potentialdifferenz. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn die Membran nur als Trennungsfläche wirkt, d. h. wenn sie nicht gleichmäßig durchlässig für alle Ionen ist. In diesem Falle wird nämlich das zwischen zwei sich berührenden Salzlösungen stets vorhandene „Berührungspotential“ durch die erwähnte Eigenschaft der Membran verändert.

Wir müssen schließlich noch einer Art von Membranen gedenken, die ganz aus dem bisherigen Rahmen herausfällt: eine Wasserschicht bildet nach W. Nernst in Äther eine halbdurchlässige Wand für Benzol. Der Versuch wird in der Weise ausgeführt, daß man eine Schweinsblase mit Wasser tränkt, wobei der Schweinsblase selbst keine Funktion zufällt; sie dient nur als Halt für das Wasser. Das Wasser bildet eine Wand zwischen Äther und benzolhaltigem Äther. Hier beruht die Halbdurchlässigkeit der Membran lediglich auf der auswählenden Löslichkeit: Benzol ist in Wasser unlöslich, Äther hingegen beschränkt löslich; es diffundiert infolgedessen Äther durch das Wasser hindurch zum Benzol. Derartige Kombinationen sind später noch zahlreiche gemacht worden. — Sie sind im Organismus sehr verbreitet. Man braucht dabei keineswegs stets an vollkommene Halbdurchlässigkeit zu denken; zerstreute Einlagerungen (Fett, Lezithin od. dgl.) werden vielmehr genügen, um eine partielle Durchlässigkeit zu bedingen.

Auf dem Prinzip der auswählenden Löslichkeit beruhen z. B. die Membranen von Wistinghausen. Er imprägnierte tierische Häute mit gallensauren Salzen, die dann für Fett durchlässig wurden; bloßes Auswaschen der Salze genügte, um die Permeabilität aufzuheben. Die Grenzfläche zwischen zwei Phasen kann bereits als solche wie eine Membran wirken; der auf Seite 32 beschriebene Versuch von D. Deutsch beweist dies: die Verminderung der elektrischen Dissoziation in der Grenzfläche wirkt

wie eine lipoide Membran. — Auf eine merkwürdige Beobachtung von Zott (zit. n. H. Zangger) sei hier aufmerksam gemacht, die vielleicht in dieses Kapitel gehört: er fand, daß eine von Alkohol benetzte Membran, durch welche Zucker diffundiert, auch Gummiarabikum den Durchtritt gestattet.

## Kapitel V.

### Formbeständigkeit der Kolloide.

#### Innere Reibung.

Die verschiedenen Kolloide zeigen alle Übergänge von den Flüssigkeiten zu den festen Körpern. Eine Flüssigkeit nimmt jede Form an; die Arbeit zur Veränderung ihrer Form, zur Überwindung der inneren Reibung ist eine sehr geringe. Der feste Körper besitzt nach Wilh. Ostwald Formenergie, auch Elastizität genannt, die Arbeit zur Veränderung seiner Form, zur Überwindung der inneren Reibung ist eine große. Vergegenwärtigen wir uns nun eine Anzahl von Kolloiden und Gelen, so gelangen wir, ausgehend von einer echten Flüssigkeit (z. B. Wasser), über die Albumosen- und Eiweißlösungen zu den halbflüssigen Gelen (z. B. 1%ige Gelatine), den Gallerten und schließlich zu formbeständigen Stoffen, wie z. B. Horn.

Während bei kristalloiden Lösungen die innere Reibung nur von der Konzentration und Temperatur abhängt, kommt bei den hydrophoben Hydrosolen als dritte Variable noch der Dispersitätsgrad hinzu. — Ungemein kompliziert werden aber die Verhältnisse bei den hydrophilen Hydrosolen, den Eiweiß-, Gummilösungen usw., insbesondere bei den Kolloidelektrolyten. Die hohe innere Reibung, die Viskosität, ist eine typische Eigenschaft hydrophiler Kolloide. Da Kolloide zweiphasische Systeme sind, so wird die innere Reibung vor allem von der Größe der freien Oberfläche des Kolloids abhängen, d. h. von der Konzentration. Der absolute, wie der relative Einfluß der Konzentration ist geradezu charakteristisch für Kolloide. Bereits Spuren eines Kolloids (Agar, Gelatine) können die Viskosität von Wasser außerordentlich erhöhen. Mit Agar kann man alle Stadien der inneren Reibung erzielen, und zwar ist ein 5%iger Agar bei Zimmertemperatur bereits ein fester Körper. Temperaturveränderungen sind von großer Bedeutung. Im allgemeinen steigt die Zähigkeit mit sinkender Temperatur, indem sie sich dem festen Zustande nähert. Ein Analogon zu dem Erstarren aus dem Schmelzfluß ist das Gelatinieren, wo die innere Reibung in einem kleinen Temperaturintervall stark ansteigt. —

Hinzu kommen als weitere Variable das mit dem Kolloid verkettete Wasser (Hydratation) und die Ionisation. Wir werden bei Besprechung der Eiweißkörper sehen, daß gerade die Ionen die Träger der hohen inneren

Reibung sind (vgl. S. 173). Je mehr Wasser ein gelöstes Kolloid bindet, je stärker es „gequollen“ ist, um so höher ist die Viskosität. Damit erklärt sich, daß auch Ultrafiltrationsgeschwindigkeit des Lösungsmittels (in Wahrheit der Quellungsdruk) und Viskosität parallel gehen, so daß man an Stelle der Ultrafiltrationsgeschwindigkeit die Viskosität messen kann (Ellinger\*) und Neuschlosz). — Ebenso wie bei hydrophilen Gelen (Gelatine, Fibrin etc.), so erfolgt auch bei den Solen hydrophiler Kolloide (Albumin etc.) durch Zusatz von Säuren und Laugen ein gewaltiger Anstieg der Viskosität, offenbar bedingt durch eine Vergrößerung der freien Oberfläche.

Ein Parallelismus besteht auch zwischen Quellung und Erstarrungs- bzw. Schmelzpunkt resolubler Gele.

Als weitere Variable kommt die Vorbehandlung in Betracht. Eine rasch abgekühlte Dextrinlösung hat eine andere Viskosität, als eine langsam erkaltete, und wenn man eine Gummilösung wiederholt durch ein Viskosimeter laufen läßt, erhält man stets andere Werte. Hebt man von der gleichen Gelatinelösung einen Teil bei 5°, den anderen bei 37° auf und viskosimetriert einige Tage später bei 20°, so zeigt die „Kältegelatine“ längere Zeit eine höhere Viskosität als die „Wärmegelatine“ (Nagorny\*). Agar und Gummi arabikum besitzen diese Eigenschaft nicht. Es darf daraus geschlossen werden, daß Gelatine aus zwei Bestandteilen besteht, einer leicht löslichen und einer gallertbildenden (vgl. auch Northrop\*<sup>1</sup>) und Kunitz). Eine weitere Variable ist die Zeit (es ist nicht gleichgültig, ob man die Lösung rasch oder langsam fließen läßt).

An Emulsionen (Gummiwasser und Rizinusöl, sog. konsistente Fette) konnten J. Friedländer\*), D. Holde und V. Rothmund einen ähnlichen Verlauf der Viskositätskurve nach Konzentration und Temperatur nachweisen, wie er vielen hydrophilen Kolloiden eigen ist. T. B. Robertson zeigte, daß Emulsionen von Öl in Wasser immer zäher werden, je höher die Konzentration des Öles ist, bis zu einem „kritischen“ Mengenverhältnis. Dann nimmt die Viskosität wieder ab, und zwar wenn das Wasser zur dispersen Phase wird.

Für die Viskosität verdünnter Sole, bestehend aus kugelförmigen dispersen Teilchen, sollte die Formel von Einstein\*<sup>1</sup>) gelten, nach welcher die Teilchengröße ohne Einfluß auf die Zähigkeit ist. E. Hatschek und insbesondere W. R. Heß\*<sup>2</sup>) haben dann für Suspensionen eine Formel entwickelt, die der experimentellen Nachprüfung bei Blutkörperchen-Suspensionen in hohem Grade gerecht wird. Sie lautet:

$$\eta_s = \frac{\eta}{1 - aK}$$

$\eta_s$  Viskosität einer Suspension;  $\eta$  Viskosität des reinen Dispersionsmittels (Wasser, Salzlösung usw.);  $K$  Volumen der in der Volumeneinheit

enthaltenen festen Masse;  $a$  ein Zusatzfaktor zwischen 0,8 und 2,5 abhängig von der Konzentration der Suspension. —

Diese Formel sagt nichts anderes als: „Der Arbeitsverbrauch beim Durchfluß einer Suspension ist bei gegebenen Rohrdimensionen und gegebener suspendierender Flüssigkeit umgekehrt proportional dem wirklichen Flüssigkeitsquerschnitt. Dieser Flüssigkeitsquerschnitt (Fl. Sch.) findet sein Maß in dem Verhältnis des Volumens, das die eigentliche Flüssigkeit (Dispersionsmittel) einnimmt zum Gesamtvolumen der Suspension“ (Heß). — Der Zusatzfaktor  $a$  ist bedingt durch den „toten Raum“ (T. R.), der sich hinter jeder Partikel  $K$  bildet und der festen Masse zuzurechnen ist; seine Größe hängt wesentlich ab von dem Verhältnis der festen Masse zur Menge des Dispersionsmittels (vgl. Abb. 11).

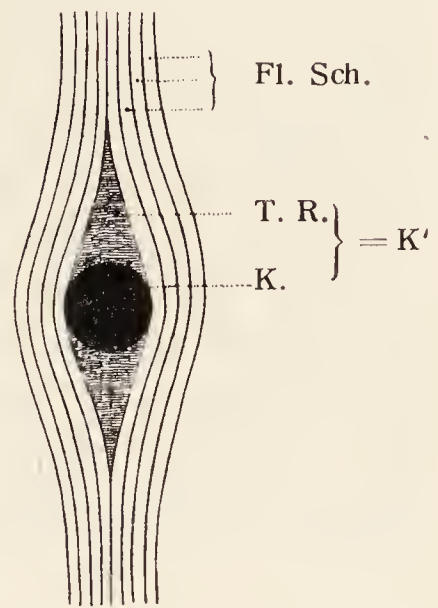


Abb. 11.

Wir sind auf diese Fragen etwas näher eingegangen, weil sie von großer Bedeutung für die Blutströmung sind.

Nach dieser Formel sollte die Viskosität unabhängig von der Teilchengröße sein; nur der Zusatzfaktor  $a$  könnte eine kleine Änderung erfahren. Bei fein dispersen Solen, auch bei hydrophoben, trifft dies jedoch nicht ganz zu. Bei den von Sven Odén\*<sup>1)</sup> untersuchten Schwefelhydrosolen wurde z. B. ein deutlicher Anstieg der Zähigkeit mit abnehmender Teilchengröße festgestellt. Hingegen fand W. Biltz\*<sup>2)</sup> bei verschiedenen hydrophilen Kolloiden, z. B. bei Dextrinlösungen einen Anstieg der Viskosität mit wachsender Molekulargröße. Bei hydrophilen Kolloiden ergeben sich aber zweifellos noch weitere Komplikationen durch die Hydratation und die elektrischen Ladungen.

Besonders bemerkenswert ist es, daß bei kolloiden Lösungen bereits die Elastizität in die Erscheinung tritt, während man diese sonst als eine Eigenschaft fester Körper zu betrachten pflegt. Suspendiert man einen Eisensplitter in einer viskösen Flüssigkeit, z. B. Glyzerin, und verlagert ihn dann durch einen Magneten, so bleibt er an seinem neuen Ort; macht man aber denselben Versuch in einer Gelatinelösung, so kehrt der Eisensplitter nach Entfernung des Magneten in seine ursprüngliche Lage zurück. Die Gelatinelösung verhält sich demnach so, wie wenn sie unter dem Zwang des Magneten von dem Eisensplitter zusammengepreßt worden wäre und wieder in ihre ursprüngliche Lage zurückkehrt, sobald der Zwang aufhört. Versetzt man eine 1,5%ige Stärkelösung in Rotation und läßt sie dann zur Ruhe übergehen, so kommt ein Punkt, in welchem die Flüssigkeit eine entgegengesetzte Bewegungsrichtung annimmt und dann hin und her pendelt. Dieses Einpendeln fehlt einer Glyzerin-Wassermischung von gleicher Viskosität. Obige Lösungen verhalten sich somit nicht wie eine Flüssig-

keit, sondern wie strukturierte, feste elastische Körper (Heß, Wo. Ostwald).

Bestimmt man in gewissen Solen (Gelatine, Eialbumin, Agar, Seife) mit Hilfe eines Viskosimeters die Ausflußgeschwindigkeit, so erhält man keine reinen Maße für die wirkliche Zähigkeit, da die Verschiebungselastizität der Sole mitgemessen wird. Erst bei großer Strömungsgeschwindigkeit wird die Verschiebungselastizität gegenüber der inneren Reibung so klein, daß man durch derartige Messungen die wahre Zähigkeit bestimmt (E. Rothlin\*<sup>2</sup>). Diese Tatsache ist gerade für die Zähigkeitsbestimmungen an Biokolloiden, z. B. Serum, Blut, Milch von größter Wichtigkeit.

Rückschließend darf man sagen, daß kolloide Lösungen, welche keine Elastizität besitzen, aus sphärischen Teilchen, solche die Elastizität aufweisen, aus Teilchen von nicht-kugeliger Form bestehen. Als Beleg dafür fand W. Seifriz\*<sup>1</sup>), daß eine elastische Na-Stearatlösung stäbchenförmige, eine unelastische Na-Oleatlösung kugelige Mikronen aufwies.

Über die Elastizität von Gelen ist nur wenig bekannt. Wie wichtig dieses Gebiet ist, ergibt sich aus der Untersuchung der Elastizitätsänderung am Gewebe des Lebenden, die Schade\*<sup>6</sup>) zu höchst wertvollen Ergebnissen (besonders am Bindegewebe) geführt hat und die frühzeitige Erkennung krankhafter Veränderungen ermöglicht.

### Quellung und Entquellung.

Wirft man ein Kristalloid (Kochsalz, Zucker) in Wasser, so verteilt es sich darin, bis es schließlich ganz aufgelöst ist; die Kochsalz-, die Zuckerteilchen verlieren ihren Zusammenhang. Ein hydrophiles Kolloid, Leim, Holz, vergrößert sein Volumen bei der Berührung mit Wasser, es quillt. Die Teilchen behalten ihren Zusammenhang.

Wie hydrophile Gele durch Wasser, so können organophile Gele durch organische Flüssigkeiten quellen, z. B. Kautschuk in Benzol, Nitrozellulose in Äther-Alkohol u. a.

Die Wasseraufnahme, die Quellung, kann auch bei Kolloiden ins Unbegrenzte weitergehen, so daß schließlich die Teilchen auseinandergerissen werden, eine Lösung, ein Sol entsteht, wie z. B. beim Albumin; sie kann aber auch sehr bald, wie beim Holz, ihre Grenze erreichen; solche nennt man begrenzt quellbar. Dazwischen gibt es alle Arten von Übergängen, z. B. den Leim. Im allgemeinen spricht man jedoch nur bei Gelen von Quellung. — Als Hülle und als Gerüst finden wir bei den Organismen stets organisierte Gele von sehr geringer Quellbarkeit, wie Haut, Kollagen, Schuppen, Holz; sie sind bestimmt, die äußere Form zu erhalten. Das Gleiche gilt von dem Stützgewebe der einzelnen Organe, ja der Zellen, den Gefäßwänden, den Membranen des Verdauungskanal, dem Bindegewebe, den Gefäßbündeln

der Pflanzen, den Zellmembranen usw. Der Zellinhalt, das Protoplasma, hingegen besitzt eine hohe Quellbarkeit.

Jedem Organ kommt eine bestimmte normale Quellung zu. Die gesunde Pflanze besitzt einen bestimmten Turgor, das Protoplasma des gesunden Tieres einen bestimmten Quellungszustand, jede anormale Änderung desselben bedeutet Krankheit und eventuell Tod. Zweifellos spielt bei vielen Erscheinungen, die man früher mit dem osmotischen Druck in Verbindung brachte, die Quellung eine weit hervorragendere Rolle, zumal der osmotische Druck nur da voll in Erscheinung tritt, wo eine halbdurchlässige Membran den Abschluß bildet, während die Quellung auch ohne Membran wirken kann. — Die Quellung vermag unter Umständen dem osmotischen Druck das Gleichgewicht zu halten, ja, ihn zu überwinden und Lösungen zu konzentrieren. Ein hübsches Beispiel dafür wurde von C. Ludwig beschrieben. Er hing eine gut getrocknete Tierblase in konzentrierte Kochsalzlösung; die Blase quoll unter Aufnahme einer verdünnten Salzlösung, während Kochsalz auskristallisierte. Amphibien, z. B. Frösche, können durch Verdunstung  $\frac{1}{4}$  ihres ganzen Körpergewichts verlieren, wie Overton\*<sup>3)</sup> nachwies. Obgleich sie rund 80% Wasser enthalten, ist dann der osmotische Druck des Blutes auf ca. das Doppelte gestiegen. Es erklärt sich dies damit, daß nur ein Teil Lösungswasser, der Rest Quellungs- wasser ist. Das Quellungs- wasser wird aber bei der Verdunstung schwerer abgegeben als das Lösungswasser.

Auch in den Kraftäußerungen steht die Quellung nicht hinter dem osmotischen Druck zurück; dafür mögen einige Beispiele dienen, die ich Wo. Ostwalds „Grundriß“ entnehme. Nach den Versuchen des Pflanzen- physiologen Hales hoben quellende Erbsen den Deckel eines eisernen Topfes, der mit 83,5 kg belastet war; nach H. Rodewald ist zur Kompen- sation des Quellungsdruckes von Stärke ein Druck von 2523 Atmosphären erforderlich. J. Reinke\*) bestimmte den Quellungsdruck von Laminaria, einer Meeresalge. Einige der Daten seien nach H. Freundlich angeführt; sie geben uns eine Vorstellung, welche enorme Drucke, Volumänderungen und Wasseraufnahmen bei der Quellung auftreten können, bzw. welche Drucke zur Entquellung erforderlich sind. Im Apparat befanden sich zehn Lagen trockene Laminaria-Scheiben von je 0,1 mm Dicke und 50 mm<sup>2</sup> Querschnitt.

Druck in Atmosphären	Hubhöhe bei der Quellung in mm	Wassergehalt in Volumprozent der lufttrockenen Substanz
41,2	0,16	16
21,2	0,35	35
7,2	0,97	97
1,0	3,30	330

Nach von Fürth\*<sup>1)</sup> und Lenk wird die postmortale Quellung von Rindfleisch erst durch eine 30%ige Kochsalzlösung kompensiert.

Der Vorgang der Quellung einer Gelatineplatte gibt uns ein mittleres Bild, wie eine Quellung im allgemeinen verläuft. Trockene Gelatine nimmt in einer mit Wasserdampf gesättigten Atmosphäre bei Zimmertemperatur etwa ein Drittel ihres Gewichtes an Wasser auf, wobei ein Gleichgewichtszustand erreicht wird. Bringt man diese Platte nun in kaltes Wasser, so nimmt sie davon etwa das Zehnfache ihres Trockengewichtes auf, wobei ebenfalls schließlich ein Gleichgewichtszustand eintritt. — In trockener Luft verdunstet das Wasser wieder, es tritt Entquellung ein.

Mit der Wasseraufnahme ist eine Volumenzunahme verbunden; die Kohäsion aber nimmt ab, d. h. die Platte wird dehnbar und ihre Zerreiβfestigkeit vermindert sich. Auffallend ist es, daß das Maximum der Zerreiβfestigkeit nicht bei vollkommener Wasserfreiheit, sondern bei einem Wassergehalt von ca. 1 bis 2% liegt (Bechhold\*) und Neumann).

Man kann Quellung und Entquellung beliebig oft mit gleichem Erfolge wiederholen.

Anders verhält sich koaguliertes Eiweiß, z. B. gekochtes Fibrin. Trocknet man es an der Luft, so bleibt schließlich eine hornartige Masse übrig, die, in Wasser gelegt, wohl noch etwas Wasser aufnehmen, quellen kann, aber bei weitem nicht mehr den ursprünglichen gelatinösen Zustand erreicht. In der mikroskopischen Technik (vgl. IV. Teil) gehört es zu den wichtigsten Aufgaben, den elastischen Gelen durch Härtung, d. h. durch eine chemische Veränderung mittels Formalin, Chromsäure, Quecksilberchlorid usw. ihre Quellbarkeit in Wasser zu nehmen. Wir müssen uns vorstellen, daß auch im Organismus die weniger quellbaren Gele, das Bindegewebe, die Zelloberfläche usw. durch chemische Veränderung elastischer Gele mit nachfolgendem Wasserverlust, Eintrocknung, entstehen, wie wir es auch an der Oberfläche jeder Wunde beobachten können. Wir dürfen uns dabei der Bildung von Oberflächenhäuten (vgl. S. 35 u. ff.) erinnern, die sicher mehr als eine bloße Analogie für die Entstehung von strukturierten Membranen, Häuten usw. sind.

Bei der Frage über das Wesen der Quellung gibt es zwei Möglichkeiten: das Wasser kann sich zwischen die chemischen Molekeln schieben, kann intermolekular gebunden, oder aber es kann auch zwischen die Molekelgruppen, die Mizellen, eindringen, intermizellar gebunden sein. Während im ersteren Fall das Wasser zwischen Gebilde dringt, die sich in der Größenordnung von  $1\text{ m}\mu$  bewegen, müssen wir bei intermizellarer Bindung an ein Auseinanderdrängen von Gebilden  $> 1\text{ m}\mu$  bis  $100\text{ m}\mu$  denken.

Geht man von homogenen und einheitlichen chemischen Individuen aus, die nicht porös sind, und bei denen sich bei der Quellung keine irreversiblen Änderungen vollziehen (es wurden die verschiedensten Stoffe untersucht, wie Albumin, Gummi arabikum, Fibrin, Gelatine, Kieselsäure u. ä.), so sind die Gesetze der Quellung, wie J. R. Katz\*<sup>1)</sup> meint, einfach und unabhängig von der chemischen Zusammensetzung. — Die Wasseraufnahme läßt sich alsdann am besten auffassen als die Bildung



einer festen Lösung von Wasser im quellbaren Körper, oder anders ausgedrückt: die Wassermolekeln dringen zwischen die einzelnen Molekeln des quellbaren Körpers und drängen diese auseinander. Die Annahme, daß Molekelhaufen (Mizellen) von dem Wasser auseinandergedrängt werden, ist unter obiger Voraussetzung nicht haltbar.

Zu gleichen Ergebnissen kommt J. R. Katz\*<sup>4)</sup> auch beim Studium der Quellungserscheinungen von Inulin und löslicher Stärke durch Untersuchung ihrer Röntgendiagramme. Aus Abb. l und m ergibt sich, wie sich der Abstand der Debye-Scherrer-Kreise mit der Quellung verändert (vgl. Tafel I, S. 80).

Anders liegen die Verhältnisse bei zahlreichen Faserstoffen. J. R. Katz<sup>5)</sup> hat auch solche im Röntgenlicht untersucht und fand, daß bei Zellulose, Hydratzellulose und Seidenfibroin die Wasseraufnahme intermizellar erfolgt. Wie aus Abb. i und Abb. k (Tafel I, S. 80) ersichtlich, bleiben die Interferenzstreifen der trockenen und der gequollenen Faser in gleichem Abstand, was nicht möglich wäre, wenn der Abstand der Molekeln durch das Wasser vergrößert worden wäre. — Faserstoffe quellen fast ausschließlich senkrecht zur Faserachse (v. Höhnel).

J. Eggert\*) und J. Reitstötter nehmen an, daß das bei der Quellung der Gelatine zuerst aufgenommene Wasser eine experimentell nachweisbare Kontraktion erleidet und das Innere der Mizelle durchdringt. Weitere Wassermengen werden dann als Hüllen (Ionenhydratation) angelagert, während die letzten Wassermengen die Kapillaren des Gelatinegels erfüllen.

Undurchsichtig werden die Phänomene der Quellung, wenn Poren, Hysterisis und andere Komplikationen auftreten. — Bei Gelatine und Agar spielt z. B. das Altern bereits eine erhebliche Rolle. So erklären sich auch die komplizierten Kurven, welche J. M. van Bemmelen beim Studium der Quellung und Entquellung des Kieselsäuregels erhielt, die dann von R. Zsigmondy mit seinem Schüler Anderson\*) erklärt wurden. Hier erfolgt die Verdunstung des Wassers zunächst wie aus einer Lösung. Hat das Gel eine gewisse Konsistenz erreicht, so beginnt es sich zu trüben, d. h. es treten Hohlräume von ca. 5  $m\mu$  zwischen den Gerüstwänden des Gels auf, die sich mit Luft füllen. Verliert das Gel noch mehr Wasser, so verschwindet die Trübung wieder: es wird glasig. — In diesen letzteren Erscheinungen unterscheidet sich das Gel der Kieselsäure ganz wesentlich von dem wieder quellbaren der Gelatine, die nicht trübe wird. Ebenso bei der erneuten Wasseraufnahme. Während Gelatine bei der Quellung eine ähnliche Kurve durchläuft, wie bei der Entquellung, während hier der Vorgang vollkommen reversibel ist, nimmt er bei Kieselsäuregel, und man darf wohl sagen bei allen nicht wieder quellbaren Gelen, einen ganz anderen Verlauf.

Die Änderungen, welche ein Gel beim Gefrieren und Wiederauftauen erleidet, ähneln sehr denen bei der Entquellung und Quellung. Die

Kristallisation des Eises aus einem wasserhaltigen Gel entspricht einer Wasserentziehung, während beim Auftauen wieder Wasser zur Quellung frei wird (H. W. Fischer, O. Bobertag und C. Feist\*). Dementsprechend gibt es Stoffe, welche nach dem Gefrieren und Wiederauftauen ihren ursprünglichen Zustand fast vollkommen wieder erlangen (z. B. lösliche Stärke, Fischleim), während andere, z. B. Kieselsäurehydrosol, Eiweiß, mehr oder weniger irreversible Änderungen erleiden.

Der Einfluß von Elektrolyten auf die Quellung von Gelatine, Agar, Schweinsblase, Knorpel, Fibrin, Bindegewebe ist ein sehr bedeutender. Er wurde insbesondere von F. Hofmeister\*<sup>1)</sup>, Wo. Pauli\*<sup>1)</sup>, K. Spiro\*) Wo. Ostwald\*<sup>2)</sup>, Martin H. Fischer\*) und Schade\*<sup>5)</sup>, J. Loeb sowie Hauberisser\*) und Schönfeld untersucht. Man kann durchgängig sagen, daß Säuren und Alkalien die Quellbarkeit außerordentlich erhöhen. Doch hängt diese nicht nur von der elektrolytischen Dissoziation verschiedener Säuren und der H- bzw. OH-Ionenkonzentration ab; sie erreicht bei den starken Säuren bei gewisser Konzentration ein Maximum und sinkt dann wieder. So fand z. B. Martin H. Fischer, daß Fibrin, welches in Wasser bis auf 8 mm quoll, in 0,02 nHCl mit 48 mm das Maximum der Quellung erreichte, während in 0,1 nHCl die Quellung nur 21 mm betrug. In H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Maximum der Quellung mit nur 11 mm bei 0,024 nH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erreicht. Die Quellung in Laugen ist noch weit bedeutender: sie betrug in 0,02 nNaOH 77 mm. — Gereinigtes Glutin ist (nach Versuchen von R. Chiari im Paulischen Laboratorium) so empfindlich gegen Säuren, daß nicht nur der Kohlen säuregehalt des Wiener Hochquellwassers sich gegenüber destilliertem Wasser durch vermehrte Quellung bemerkbar macht, sondern daß sogar destilliertes Wasser von Leitfähigkeitswasser durch das Quellungsverfahren unterschieden werden kann. —

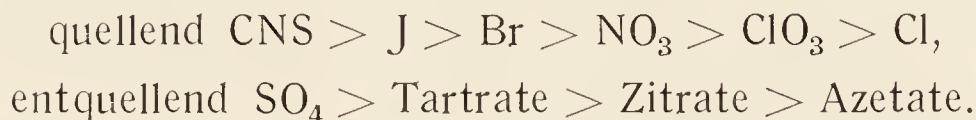
M. H. Fischer meint, daß die Quellung in Säuren bedingt ist durch die Konzentration der Wasserstoffionen minus der Wirkung des Anions der betreffenden Säure. Wir hätten hier also einen Antagonismus zwischen Kation und Anion, ähnlich, wie wir ihn bei den Neutralsalzen konstatieren werden. — Eine ähnliche Regel dürfte für Laugen gelten.

Wenn so heterogene Stoffe, wie Gelatine, Fibrin usw., sich unter der Einwirkung von Elektrolyten so ähnlich verhalten, so dürfen wir annehmen, daß die gleiche Ursache maßgebend ist. Sie ist in der chemischen Natur dieser Stoffe zu suchen. Jene Stoffe sind amphoterer Natur, d. h. gleichzeitig schwache Säuren und schwache Basen, die unter dem Einfluß von Säuren und Basen mehr oder weniger ionisierte Salze bilden. Die Ionisation bedingt eine Hydratation, d. h. Wasseraufnahme, die sich bei diesen Gelen als Quellbarkeit, bei gelösten Eiweißkörpern durch die Erhöhung der inneren Reibung kundgibt. Wir dürfen deshalb diese Erscheinungen bei Gelen von ganz anderen chemischen Eigenschaften, z. B. Kieselsäuregel, nicht erwarten.

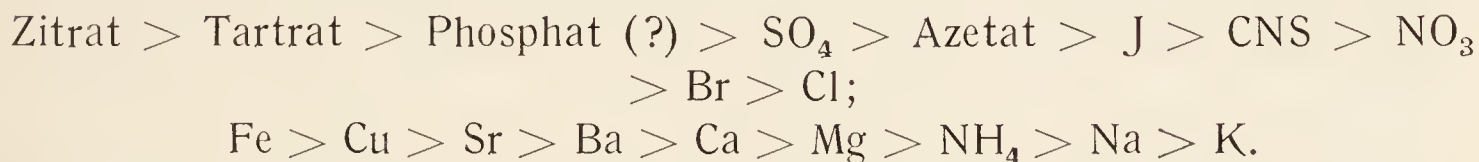
Auch Agar, ein Kohlehydrat, weicht in seinem Verhalten bei der Quellung, insbesondere gegen Salze, wesentlich von den quellbaren Proteinen

ab (Walter \*<sup>2</sup>)). Die nachfolgenden Ergebnisse sind hauptsächlich an letzteren erhalten.

Neutralsalze begünstigen teilweise die Wasseraufnahme von Fibrin (s. Tafel II) und zwar ist die Quellung in solchen verdünnten Salzlösungen stärker als in reinem Wasser. Bei einer gewissen Konzentration (für NaCl 13,8%) erreicht die Flüssigkeitsaufnahme ein Maximum und sinkt dann wieder. Vor allem sind die Anionen wirksam, während den Kationen geringere Bedeutung zukommt, und zwar wirken



Während eine trockene Gallerte einer Salzlösung mehr Wasser als Salz entzieht, so daß sich die Konzentration der Lösung erhöht, nimmt eine gequollene Gallerte mehr Salz als Wasser auf: die Konzentration der Lösung erniedrigt sich. — Die Quellung in saurer oder alkalischer Lösung wird durch Neutralsalze stets bedeutend herabgesetzt, und zwar sind die Anionen weit wirksamer als die Kationen; es setzen herab:



Während z. B. 0,78 g Gelatine in 100 ccm 0,05 nHCl auf 14,61 g gequollen war, betrug die Quellung bei Gegenwart von m/2 Kaliumzitrat nur 2,84 g, bei m/2 KCl ca. 7 g.

Quellung und Entquellung durch H-, OH-Ionen und Neutralsalze sind reversible Prozesse, was biologisch von besonderer Bedeutung ist.

Antagonistische Wirkungen. Außer der antagonistischen Wirkung von Neutralsalzen gegen die Quellung durch H- und OH-Ionen kennen wir auch eine solche mehrwertiger Kationen gegen die von einwertigen.

So wird nach den Versuchen von Martin H. Fischer an Fibrin und von Wo. Ostwald an Gelatine die Quellung durch mehrwertige Kationen ( $\text{Mg} < \text{Ca} < \text{Ba} < \text{Sr} < \text{Cu} < \text{Fe}$ ) herabgesetzt, und mehrwertige Kationen wirken einer Quellungsbegünstigung durch einwertige entgegen (Lenk\*), Lenk und Brach). Biologisch zeigt sich dies darin, daß reine Salzlösungen, z. B. NaCl, auch wenn sie den richtigen osmotischen Druck haben, giftig sind für Tiere und Pflanzen. Erst in geeigneten Salzkombinationen, z. B. von NaCl, KCl und  $\text{CaCl}_2$ , können Organismen leben. Die Blutsalze, das Meerwasser und die diesen nachgebildeten künstlichen Salzmischungen (Ringersche-, Adlersche-, Tyrode-Lösung, Normosal) sind solche Vereinigungen von antagonistischen Kationen (s. IV. Teil, Salze).

K. Spiro\*<sup>2</sup>) schreibt die antagonistische Wirkung von  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^+$  der Beeinflussung der Wasserstoffzahl zu. Er nimmt an, daß diese Salze Komplexverbindungen mit den Proteinen eingehen und nur in einem bestimmten Verhältnis das  $\text{pH}$  annähernd gleich bleibt. Als Modell für Pro-

teine wählt er Glykokoll. Wir geben nachstehend einen Teil seiner Tabelle wieder:

1 mol Glykokoll im Liter . . . . .	$p_H = 6,15$
1 „ $\text{CaCl}_2$ „ „ . . . . .	„ = 6,23
1 „ $\text{KCl}$ „ „ . . . . .	„ = 6,47
1 „ Glykokoll + 1 mol $\text{CaCl}_2$ . . . . .	„ = 5,54
1 „ Glykokoll + 1 „ $\text{KCl}$ . . . . .	„ = 6,28

Nach biologischen Erfahrungen steigt die antitoxische Wirkung der Kationen mit der Wertigkeit und steht in Beziehung zur Zersetzungsspannung oder elektrolytischen Lösungstension<sup>1)</sup>.

Physikalisch-chemisch besteht kein prinzipieller Unterschied zwischen „Quellung“, d. h. der Vereinigung von Wasser mit einem quellbaren Kolloid, und „Mischung“, d. h. der Vereinigung von Wasser mit einem Kristalloid. J. R. Katz\*<sup>2)</sup> verglich die Kurven der Quellungswärme, der Volumenkontraktion und der Wasserdampfspannung verschiedener Kolloide (Kasein, Gelatine, Zellulose, Gummiarabikum u. a.) mit denen der entsprechenden Vorgänge bei der Mischung von Schwefelsäure, Phosphorsäure und Glyzerin mit Wasser. Die Kurven zeigen weitestgehende Übereinstimmung.

Alle Erfahrungen deuten darauf hin, daß die Quellung und Entquellung hydrophiler Gele durchaus in Parallele zu setzen ist mit der Bildung von Ionen und Neutralteilen bei Eiweiß, ja, daß wir sogar bei gelösten hydrophilen Kolloiden (z. B. Proteinlösungen) von Quellungsdruck sprechen können (vgl. S. 173 und 174). Dieselben Faktoren, welche die Ionisierung von Eiweiß begünstigen, nämlich Säuren und Laugen, fördern auch die Quellung. Hier wie dort wird durch Neutralsalze die Wirkung der Säuren und Laugen herabgesetzt, und zwar durch mehrwertige Kationen bzw. Anionen stärker, als durch einwertige. Wir erkennen in der Ionisierung wie in der Quellung eine Tendenz zur Vergrößerung der freien Oberfläche unter Wasseraufnahme, die so weit gehen kann, daß die Molekel gesprengt wird, daß Hydrolyse eintritt und sich Spaltungsprodukte bilden. Demzufolge gehen chemische Reaktionen, insbesondere hydrolytische Spaltungen, weit rascher an gequollenen als an geschrumpften Kolloiden vor sich. Während z. B. nach E. Knoevenagel\*<sup>1)</sup> die Hydrolyse von gequollener Azetylzellulose durch Kalilauge in Minuten erfolgt, braucht der gleiche Vorgang bei geschrumpftem Material Tage. Auch Geschwindigkeit und Intensität der Färbung hängen von dem Quellungs-zustand ab (Knoevenagel\*<sup>2)</sup>) (vgl. auch IV. Teil Theorie des Färbeprozesses).

Nichtelektrolyte haben nur geringen Einfluß auf die Quellung.

<sup>1)</sup> Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei betont, daß Stoffe, die an sich stark toxisch wirken, wie z. B. Barium-, Zink- oder Bleisalze, in entsprechend kleinen Dosen doch entgiftend (also wahrscheinlich quellungswidrig) auf schädigende Neutralsalzlösungen (z. B. reine  $\text{NaCl}$ -Lösungen) wirken können.

Von den wenigen uns bekannten Fällen sei erwähnt, daß Harnstoff die Quellung von Gelatine, auch in saurer Lösung, begünstigt, während er auf Fibrin ohne Einfluß ist. Alkohol und Zucker begünstigen die Quellung von Gelatine in bestimmter Konzentration um 1—2%.

Diese Erfahrungen wurden fast ausschließlich an Gelatine und Fibrin gewonnen. Qualitativ verhalten sich (mit Ausnahme bei Harnstoff) beide Gele gleich, quantitativ bestehen jedoch gewisse Unterschiede. So ist z. B. Fibrin weit quellungsfähiger als Gelatine. Die Gruppierung der Neutralsalzwirkung bei Gelatine ist eine andere als bei Fibrin.

Wir ersehen daraus, daß die verschiedenen Gele des Organismus unter der gleichen Elektrolyteinwirkung sich quantitativ verschieden verhalten werden, und es ist anzunehmen, daß außer der Wasseraufnahme auch die Salzaufnahme bei verschiedenen Gelen eine differente sein wird. Es wäre auch sehr wünschenswert, Studien über Wasser- und Salzaufnahme bei Elektrolytgemischen an verschiedenartigen Gelen anzustellen. Gerade die Erfahrungen an den Geweben und bei der Sekretion zwingen uns zu der Annahme, daß den verschiedenen Geweben eine ganz verschiedene spezifische Aufnahmefähigkeit für bestimmte Stoffe bzw. Ionen zukommt. Nur so können wir es verstehen, daß aus der Lymphe die Blutkörperchen vor allem Kaliumsalze, der Knorpel mehr Natriumsalze, das Knochenbildungsgewebe vor allem Kalziumsalze entziehen; nur so können wir eine Vorstellung von dem spezifischen Kristalloidgehalt der verschiedenen Sekrete und der Wahl bei der Resorption gewinnen.

### Die Lebenskurve der Kolloide.

Während Kristalloide für den Fall, daß chemische Veränderungen ausgeschlossen sind, ihre physikalischen Eigenschaften bewahren, treten bei Kolloiden mit der Zeit Veränderungen ein, die man als „Altern“ zu bezeichnen pflegt. Beispielsweise dialysiert Kieselsäure, die man frisch aus Wasserglaslösung und Salzsäure hergestellt hat, verliert aber diese Fähigkeit in einigen Tagen. Frisch gefälltes Eisenhydroxydgel ist braun, nach einem Jahr wird es rot. — Die meisten „Alterserscheinungen“ der Sole sind dadurch charakterisiert, daß aus einer stark dispersen Lösung die Teilchen sich zusammenlagern und gröbere Teile bilden, daß ihre Ausflockbarkeit erhöht ist, oder sie gar von selbst ausflocken. Die Änderungen erfolgen stufenweise, sind somit der Ausdruck mehrerer einander überlagernder Prozesse (R. Reiger\*). Bei Gallerten erfährt die Elastizität Änderungen, manche werden trüb. Gele verlieren zuweilen ihre Löslichkeit.

Wenn wir berücksichtigen, daß die Kolloide metastabile Systeme sind, so begreifen wir, daß dieselben sich mit der Zeit ändern müssen, da sie die Neigung haben werden, in stabilere Systeme überzugehen. Wenn wir ein Kolloid untersuchen, so gelten die bei ihm gefundenen Eigenschaften streng

genommen nur für seinen momentanen Zustand; vorher und nachher wird es andere Eigenschaften aufweisen; jeder Punkt seiner „Lebenskurve“ hat eine „Vorgeschichte“, und der letzte Teil dieser immer flacher werdenden Kurve sind die „Alterserscheinungen“. Im Gegensatz zu den Kristalloiden ist somit jedes Kolloid ein eigenartiges Individuum.

Läßt man Lösungen hydrophober Kolloide, z. B. Arsensulfid, Goldlösung u. dgl. (ohne Schutzkolloid) stehen, so findet man sie zuweilen bald, zuweilen auch erst nach Jahren ausgeflockt. Es ist nicht ganz von der Hand zu weisen, daß hier Spuren von Elektrolyten zu der Ausflockung führten. In anderen Fällen spielen diese jedoch sicher keine Rolle: man erkennt vielmehr, wie ich an einigen Beispielen zeigen werde, die Tendenz, aus dem instabilen kolloiden in das weniger disperse und stabilere System überzugehen. H. Bechhold und J. Ziegler<sup>1)</sup> bemühten sich vor einigen Jahren, unter Zuhilfenahme neuer, hierfür besonders geeigneter Schutzkolloide, kolloide Lösungen solcher organischer Substanzen (Jodoform, Jodchloroxychinolin, Kampfer u. a.) für therapeutische Zwecke herzustellen, die sonst in Wasser unlöslich sind. Dies gelang in der Tat, doch waren sie nur einige Wochen haltbar; nachher schieden sich die gelösten Stoffe in Kriställchen ab. Offenbar sind diese Substanzen doch nicht genügend unlöslich, und es tritt bei ihnen die S. 19 beschriebene Erscheinung ein. Analoge Beobachtungen machte P. P. von Weimarn an einem Bariumsulfatsol, in dem sich nach einem halben Jahre Kriställchen zeigten, sowie H. von Euler und Westgren an Tonerdehydrat-Solen. Aluminiumhydroxyd bietet ein besonders günstiges Objekt für das Studium von Alterserscheinungen, die hier stufenweise verfolgt werden können (Kohl-schütter, Willstätter und Kraut, H. Fricke, Hedvall, Euler und R. Nilsson).

Besonders ungünstig für die Stabilität einer kolloiden Lösung ist offenbar die Ungleichheit der Teilchen, oder korrekter, der spezifischen Oberfläche; sie wird in der Mehrzahl der Fälle bald zum „Tod“ des kolloiden Systems führen.

In dem Maße, in welchem ein Kolloid altert und seine Dispersität verringert, vermindern sich auch sein chemisches Reaktions- und Adsorptionsvermögen. Frisch gefälltes Eisenoxydhydrogel, Chromoxydhydrogel usw. lösen sich leichter in verdünnter Salzsäure, als gealtertes; frisch gefälltes Mangandioxyd katalysiert Wasserstoffsuperoxyd weit stärker, als gealtertes (Dhar\*<sup>2)</sup>).

Es muß übrigens betont werden, daß Veränderungen im kolloiden System nicht immer in der Verringerung der Dispersion bestehen müssen. Man findet auch bisweilen mit der Zeit Verkleinerung der Teilchen, doch wurde dies bisher nur bei hydrophilen Kolloiden (Glykogen, Benzopurpurin, Hämoglobin, Lezithin u. a.) beobachtet (W. Biltz und L. Gatin Gruszewska\*), Lemanissier\*), E. Raehlmann\*<sup>1)</sup>. R. Zsigmondy\*<sup>2)</sup>).

<sup>1)</sup> Unveröffentlicht.

Von Alterserscheinungen bei Gallerten sei erwähnt, daß frisch gegossene Gelatinezylinder erst nach 3—4 Stunden einen praktisch konstanten Elastizitätsmodul erreichen; in Parallele dazu kann man wohl die von F. Stoffel beobachtete Tatsache stellen, daß Kristalloide in rasch erstarrter Gelatine schneller diffundieren, als in langsam erstarrter, daß sich jedoch der Unterschied in einigen Tagen ausgleicht (vgl. S. 56).

Wir haben eingangs von der „Lebenskurve der Kolloide“ gesprochen, von „Alterserscheinungen“, „Tod“, „individuellen“ Eigenschaften usw., und es könnte scheinen, daß diese der organisierten Welt entlehnten Ausdrücke nur Gleichnisse sein sollen. In Wahrheit sind die Beziehungen doch enger, und gerade durch das Studium jener Erscheinungen bei den Kolloiden gelangen wir zu einem tieferen Verständnis der uns so unbegreiflichen Vorgänge in der Lebenswelt (vgl. S. 240, 241, 317 und die zusammenfassende Darstellung von de Gregorio Rocasolano\*<sup>1)</sup>).

Das Altern ist bisher hauptsächlich als rein biologisches Phänomen aufgefaßt worden. Meines Erachtens könnte es gelingen, mit den Methoden der exakten Wissenschaften an die Frage heranzutreten, wenn wir zwei Gruppen trennen könnten: die Organe bzw. Zellgruppen, welche sich stets erneuern, von denen, welche langen Bestand haben. An letzteren dürfen wir a priori Veränderungen erwarten, wie wir sie bei den Alterserscheinungen der Kolloide beobachten. Anfänge zu einer solchen Betrachtungsweise sind bereits vorhanden (vgl. S. 240, 241).

Wir sahen, daß eine rasch erstarrte Gelatine anfangs leicht durchgängig für Kristalloide ist, mit der Zeit aber ihren Widerstand vergrößert; so dürfen wir auch annehmen, daß in jungen Organen (frischen Membranen) der Stoffaustausch durch Diffusion rascher erfolgt; die Verminderung der Elastizität, eine der charakteristischsten Erscheinungen des Alterns, können wir an alternder Gelatine zahlenmäßig verfolgen; ebenso eine Trennung des gelatinierenden Anteils vom flüssigen (vgl. S. 56 u. 58). Tatsächlich hat sich gezeigt, daß zur vitalen Färbung der Nerven mit Methylenblau junge Tiere weit geeigneter sind als alte. — Mit dem Altern geht eine Entquellung einher, die bereits im intrauterinen Leben beginnt. Im dritten Fötalmonat beträgt beim Menschen der Wassergehalt 94%, bei der Geburt 69—66%, beim Erwachsenen 58%.

Im allgemeinen können wir sagen, daß die Organkolloide mit dem Altern ihre Quellbarkeit vermindern, dies gilt sowohl für den tierischen Organismus, der sich im Alter als wasserärmer erweist, wie für den pflanzlichen (dürre Blätter, Verholzung).

### **Das Kristallisationsvermögen der Kolloide.**

Wir kennen eine begrenzte Anzahl kristallisierender Biokolloide; die wichtigsten sind das Eieralbumin, Pferdeserumalbumin, bestimmte Pflanzenalbumine (aus Antiaris-Saft, Aleuronkristalle aus Paranaß, Baumwoll-, Hanf-, Sonnenblumensamen), Vitellin, Oxyhämoglobin,

Hämoglobin und Methämoglobin. Das Eiereiweiß wurde in Nadeln erhalten, das Eiweiß aus Pflanzensamen teils in Oktaedern, teils in tafelförmigen sechsseitigen Prismen. Die Oxyhämoglobine kristallisieren verschieden, je nach der Tierart, der sie entstammen, Pferdeoxyhämoglobin z. B. rhombisch, Eichhörnchenoxyhämoglobin hexagonal. Diese Stoffe können umkristallisiert werden und geben unter gleichen Bedingungen stets wieder die gleiche Kristallform. Beiläufig sei noch erwähnt, daß man auch sonst in Organen häufig und verschiedenartige Kristalle beobachtet hat, die die Eiweißreaktion geben, doch sind sie nicht genügend studiert. — Auch unter den Stärkearten sind kristallinische Produkte erhalten worden, z. B. Sphärokristalle aus Inulin.

Die Kristallisationsfähigkeit der Alkalisalze höherer Fett- und Ölsäuren ist bekannt.

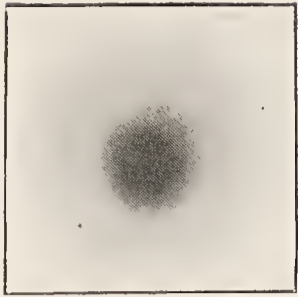
Die Kristalle dieser Kolloide unterscheiden sich nun wesentlich von denjenigen der Kristalloide. Ihrer Lösung geht eine Quellung voraus, was uns bei der hydrophil-kolloiden Natur der betreffenden Stoffe nicht überraschen darf. Hingegen ist es auffallend, daß sich in den Kristallen stets auch andere Bestandteile nachweisen lassen: die kristallisierten Globuline aus Pflanzensamen enthalten stets Kochsalz. Für Eier- und Serumalbumin wies K. A. H. Mörner\*) nach, daß nur ihre Sulfate kristallisieren. — Oxyhämoglobinkristalle können nicht-zugehöriges Eiweiß enthalten, wie E. Abderhalden\*<sup>2</sup>) nachwies, und obwohl zahlreiche bezügliche Untersuchungen an kristallisiertem Eieralbumin vorgenommen wurden, erwies sich ihr Gehalt an Kohlehydraten als verschieden.

Möglicherweise wird den betr. Kolloiden durch kristalloide Nebenbestandteile eine Kristallform aufgenötigt. Wir wissen von Kristalloiden, daß sie häufig Mutterlaugen einschließen, daß sie Mischkristalle bilden können, daß es oft unmöglich ist, selbst durch häufiges Umkristallisieren eine Verunreinigung zu beseitigen. — Angesichts des ständigen Salzgehaltes kristallisierter Albumine ist es indessen wahrscheinlicher, daß nur ihren salzhaltigen Verbindungen eine definierte Kristallform zukommt. Dafür spricht auch besonders, daß nach Dabrowski\*) kristallisiertes Eieralbumin in einer Lösung von 3,6% Ammoniumsulfat eine raschere Diffusion zeigt und ein etwa 6mal kleineres Molekularvolumen besitzt, als salzfreies Eieralbumin; ersteres besteht somit aus kleineren Teilchen.

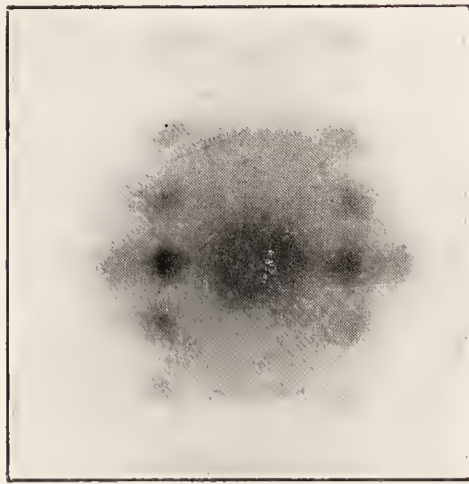
Das Merkwürdigste ist jedoch die Erkenntnis, daß bei Biokolloiden die Fähigkeit zur Kristallbildung mit makroskopischen Kristallflächen in keiner Beziehung steht zu der inneren geordneten Lagerung der Strukturelemente, wie sie uns durch die Röntgendiagramme erschlossen wurde. Typische Kristalle, wie z. B. die des Hämoglobins, zeigen amorphen Feinbau, während z. B. die äußerlich scheinbar amorphe Baumwollfaser kristallinischen Bau aus achsial angeordneten Elementen aufweist.

Die Aufklärung des Feinbaues der festen Kolloide durch das Röntgendiagramm bedeutet einen gewaltigen Fortschritt unserer Kenntnisse.

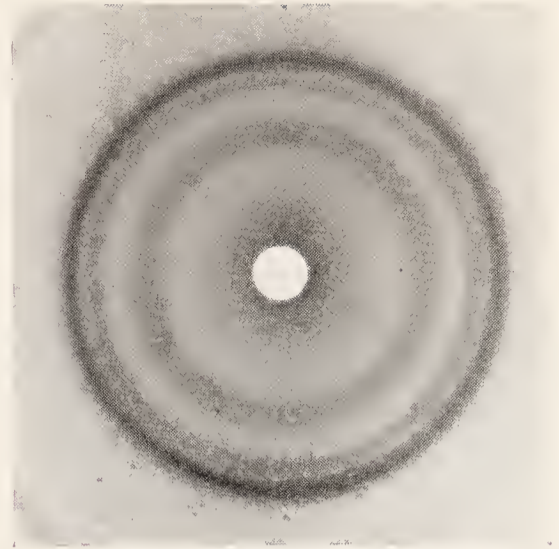




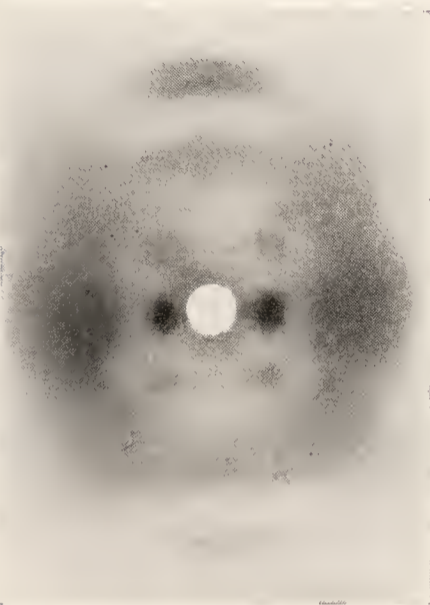
a) **Amorpher Körper.**  
Byssusfäden der Vogel-  
muschel *Prima nobilis*.



b) **Kristallstruktur.**  
Echte Seide von *Bombyx mori*.

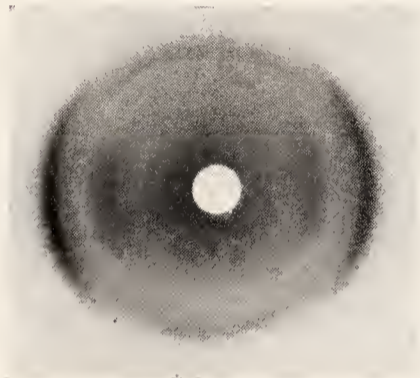


c) **Völlige Unordnung der Kristallite.**  
Ramie zerknüllt.



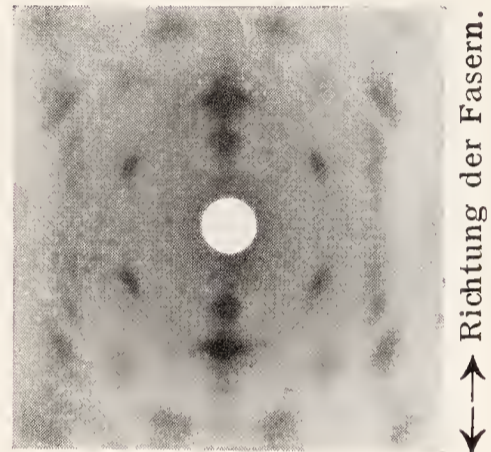
Richtung der Fasern.  
↑ ↓

d) **Schwache Faserstruktur.**  
Sehne.



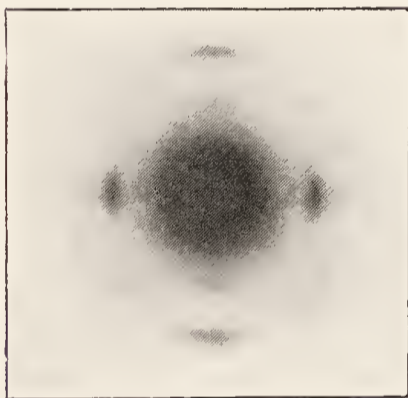
Richtung der Fasern.  
↑ ↓

e) **Spiraldiagramm.**  
Parallel geordnetes Faser-  
bündel von Baumwolle.

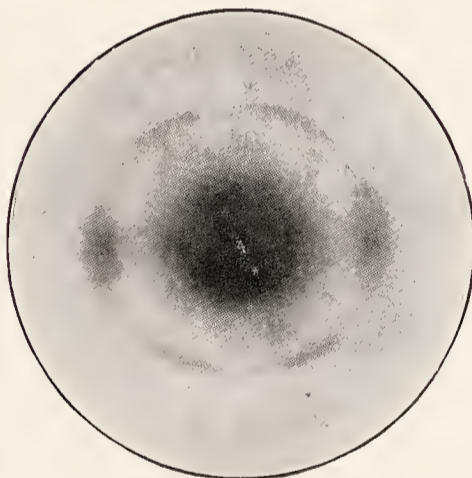


Richtung der Fasern.  
↑ ↓

f) **Faserstruktur.**  
Ramie, parallel geordnete  
Fasern.

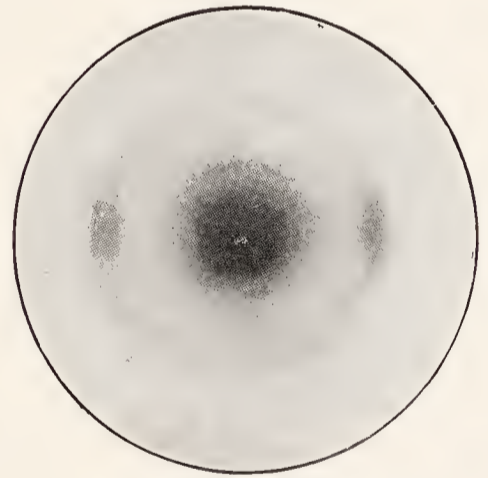


g) **Faserdiagramm.**  
Chitin des Goliathkäfers  
*Goliathus giganteus*.

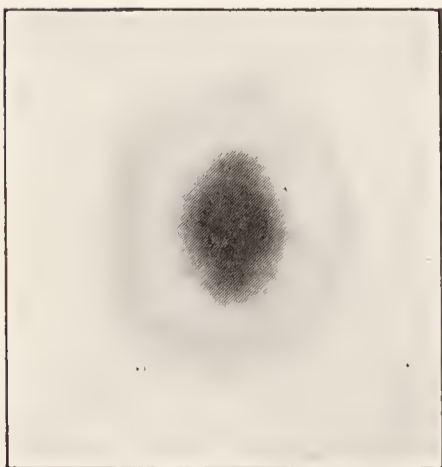


i) **Trocken.**

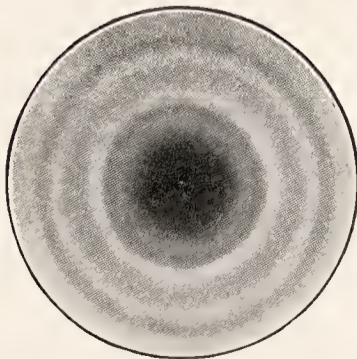
Einfluß der Quellung auf Hydratzellulose in Faserform  
nach I. R. K a t z.



k) **Quellungsmaximum.**

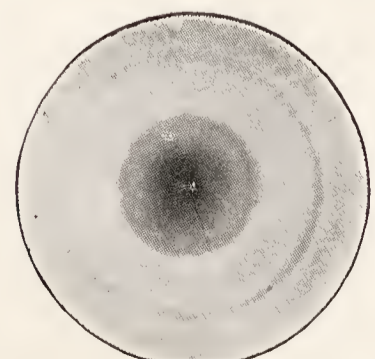


h) **Faserstruktur.**  
Borste vom Schwein.



l) **Trocken.**

Einfluß der Quellung auf Inulin.



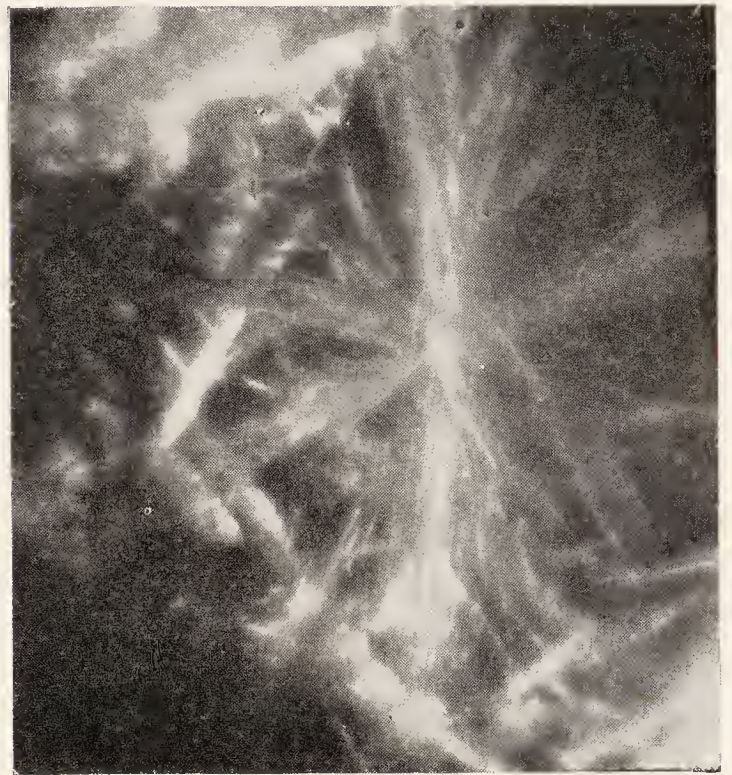
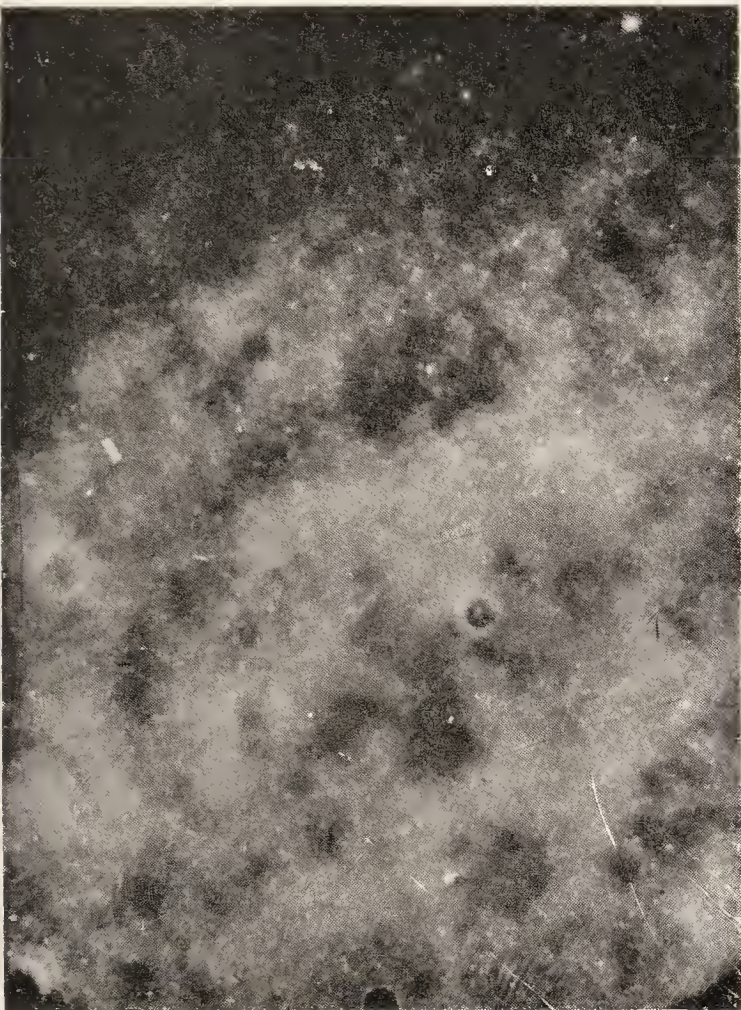
m) **Quellungsmaximum.**

Aufnahme von H. M a r k.

### Röntgendiagramme.

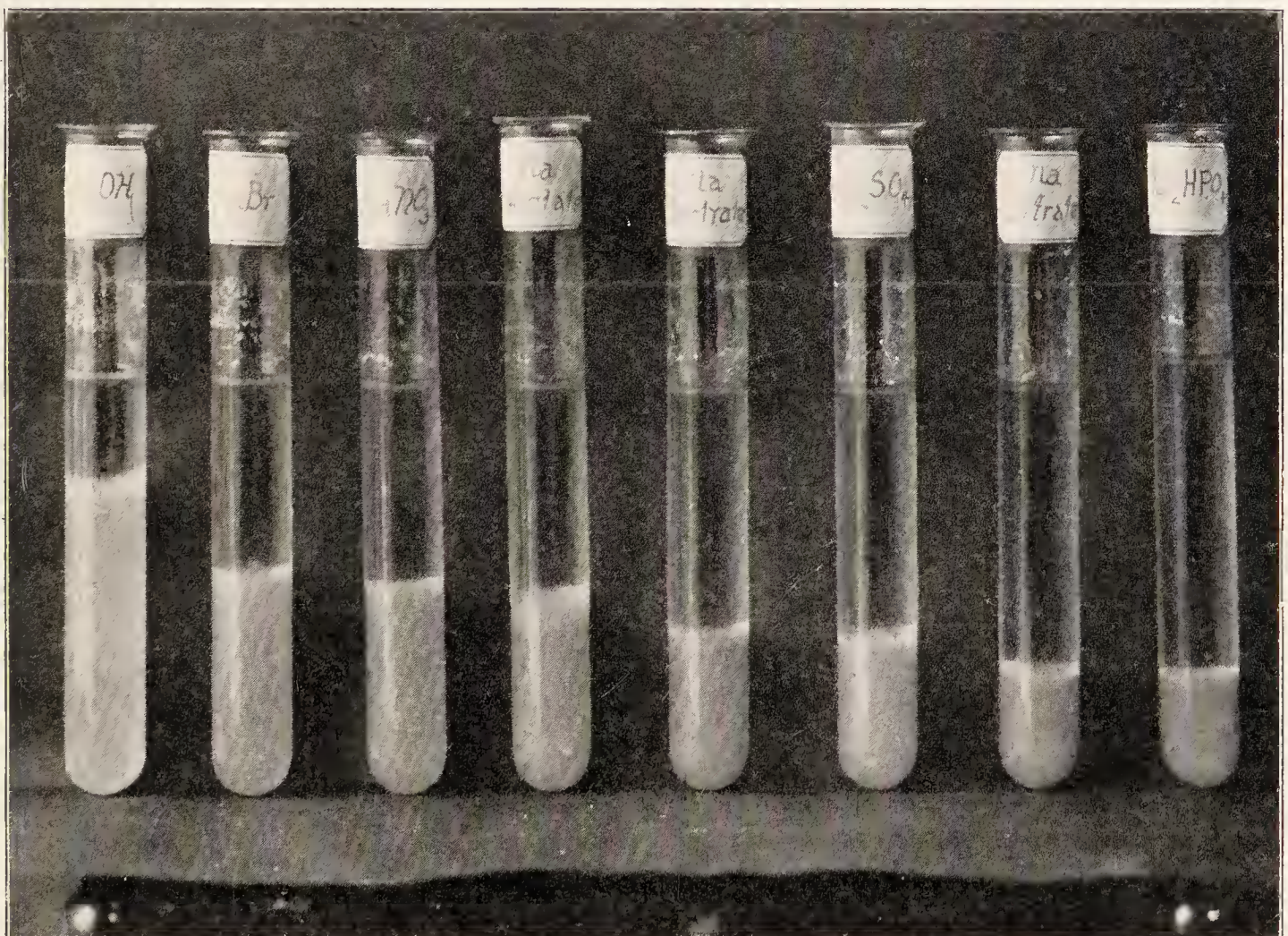
Die Originale zu a) bis h) verdanke ich Prof. Dr. R. O. Herzog.





Ultramikroskopisches Bild einer  
Gelatinestruktur  
(nach Bachmann).

Ultramikroskopisches Bild einer  
Seifengallerte  
(nach Bachmann).



NaOH    NaBr    NaNO<sub>3</sub>    Na-Azetat    Na-Tartrat    Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>    Na-Citrat    Na-Phosphat  
Quellung von Fibrin in verschiedenen Na-Salzlösungen ( $\frac{1}{40}$  molekular)  
(nach M. H. Fischer).



Läßt man auf einen schwarzen Karton, in dem sich ein ganz feines Loch befindet, einen Lichtstrahl fallen, so erscheint auf der gegenüberliegenden dunkeln Wand kein einfacher, scharfer kleiner Lichtfleck, wie er in Anbetracht der geradlinigen Fortpflanzung des Lichtes zu erwarten wäre, sondern ein etwas verwaschener Lichtfleck, der von dunkeln und hellen Kreisen umgeben ist. Der Grund dafür ist die wellenförmige Fortpflanzung der Lichtstrahlen. Die durch das kleine Loch austretenden Lichtwellen sind die Urheber von Wellenerregungen; diese Lichtwellen interferieren. — Wenn Wellenberge mit Wellenbergen zusammentreffen, verstärken sie einander; treffen Wellenberg und Wellental zusammen, so heben sie einander auf, es entsteht Dunkelheit. Ist der Karton von zahlreichen geordneten feinen Stichen durchsetzt, dann interferieren die kreisförmigen Interferenzen untereinander und geben auf der gegenüberliegenden Wand ein geordnetes System von hellen und dunklen Kurven mit Maxima und Minima, deren Abstand abhängig ist von dem Abstand der Löcher und der Wellenlänge des Lichtes (der Einfachheit wegen sprechen wir nur von einfarbigem Licht).

Werden statt der Stiche in einem dunklen Karton feine Punkte auf einer Glasplatte in den Lichtstrahl gehalten, so treten die umgekehrten entsprechenden Beugungserscheinungen auf.

Auf diesem Prinzip beruht die Verwendung von Gittern zur Erzeugung von Beugungsspektren.

Bei den Beugungsgittern zur Herstellung von Spektra ist der Abstand der einzelnen Linien von der Größenordnung  $1 \mu$ , hat also etwa die doppelte Größe wie die Wellenlänge des Lichtes.

Max von Laue kam zu der Annahme, daß auch Röntgenstrahlen Wellenbewegungen des Äthers sein müssen, wie die Lichtstrahlen, daß man auch an ihnen Beugungserscheinungen werde nachweisen können, wenn es nur gelänge, genügend feine Gitter zu finden. Er veranlaßte Friedrich und Knipping (1912) Kristalle als Beugungsgitter für Röntgenstrahlen zu verwenden, in denen man eine „raumgitterförmige“ Anordnung der Kristallbausteine (Atome, Molekeln) schon lange als wahrscheinlich annahm. In der Tat erhielt man auf der photographischen Platte Punktsysteme, welche die Analogie der Röntgenstrahlen mit den Lichtstrahlen erwiesen und es ergab sich für sie eine Wellenlänge, die rund 5000mal kleiner war, als die der sichtbaren Lichtstrahlen. So wurden die Abstände der Gitterpunkte mit der Wellenlänge der Röntgenstrahlen verknüpft, so daß man aus den einen auf die ändern schließen konnte. Die wichtige Folge war, daß man nun den Abstand der Bausteine eines Kristalles (entsprechend den Linien eines Beugungsgitters) experimentell feststellen konnte: die Abstände betragen  $0,15\text{—}0,2 \text{ m}\mu$ .

Zur Herstellung eines Röntgendiagramms gibt es heute drei Methoden:

Nach von Laue wird eine kristallographisch genau orientierte dünne Kristallplatte von Röntgenlicht durchstrahlt. Hinter dem Kristall befindet

sich eine photographische Platte, auf der sich die Interferenzpunkte abbilden. Diese Methode entspricht somit dem Beispiel der vorher geschilderten Beugungsfiguren hinter einer mit Punkten bedeckten Glasplatte.

Bragg (Vater und Sohn) wiesen nach, daß entsprechende Diagramme erhalten werden, wenn man Röntgenstrahlen an einer orientierten Kristallfläche reflektieren läßt.

Beide Methoden sind nur an wohl ausgebildeten Kristallen durchführbar.

Hingegen erwies sich eine dritte Methode, die von Debye\*) und Scherrer (1916), als ungemein fruchtbar für die Erkenntnis des Feinbaues von Kolloiden und organisierten Gebilden, da sie unabhängig ist von der Größe und äußeren Ausbildung des Kristalles. Im Gegensatz zu den beiden vorher genannten Methoden ist es auch nicht nötig, das Kristallsystem vorher zu kennen, dieses wird vielmehr aus dem erhaltenen Diagramm erschlossen.

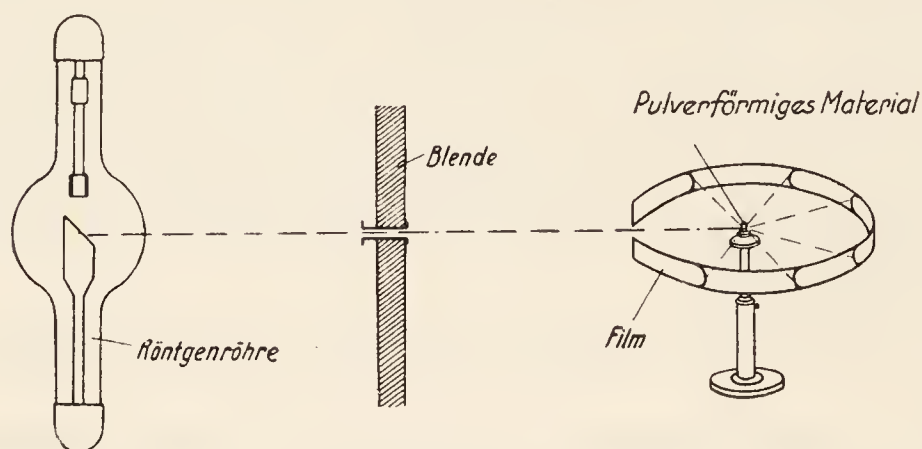


Abb. 12.

Pulvermethode nach Debye-Scherrer.

Das Prinzip der Methode ist folgendes: Denken wir uns ein Stäbchen aus vollkommen strukturloser amorpher Substanz, z. B. Glas, so wird es von einem Bündel monochromatischer, d. h. „einfarbiger“ Röntgenstrahlen durchdrungen und auf einer gegenüberstehenden photographischen

Platte oder einem Film wird sich ein schwarzer Fleck abbilden, der kontinuierlich nach allen Seiten verläuft (vgl. Tafel I a), etwa, wie wenn ein Lichtstrahl durch Milchglas fällt, in dem er diffus zerstreut wird<sup>1)</sup>. — Anders bei einem Stäbchen, das aus einem Kristallpulver besteht (Abb. 12). Ein einzelnes Kriställchen besteht aus einem Netzgitter, d. h. aus einer großen Zahl parallel gelagerter Atom- oder Molekelflächen, an denen eine Reflexion des Strahles stattfindet. — Erfolgt nun die Reflexion an zwei hintereinander gelagerten Atomflächen, so daß Wellen mit einem Gangunterschied einer  $\frac{1}{2}$  Wellenlänge interferieren, so wird der Strahl ausgelöscht. Es wird immer eine große Zahl solcher Kriställchen geben, die dieser Bedingung genügen. Um das dunkle, den Primärstrahl unmittelbar umgebende Mittelfeld, wird somit in einem gewissen Abstand ein heller Ring sein. Eine Gruppe von Kriställchen, die einen anderen Winkel bilden, werden einen konzentrischen zweiten, dritten usf.

<sup>1)</sup> Zwar treten auch bei Glas und Flüssigkeiten zuweilen ein oder mehrere verwischene Beugungsringe auf (vgl. Tafel I c u. d), ähnlich, wie man sie beobachtet, wenn man eine mit Lycopodiumpulver bestreute Glasplatte gegen das Licht hält. Aus der Lage dieser Beugungsringe berechnet I. R. Katz das Achsenverhältnis der Molekel flüssiger und gelöster Stoffe. Auf die Kristallstruktur lassen solche Beugungsringe jedoch keine Schlußfolgerungen zu,

Ring geben. Ähnliche Lichterscheinungen zeigen sich, wenn im Winter die Sonne durch ein hart „gefrorenes“, d. h. mit Eiskriställchen bedecktes Fenster fällt<sup>1)</sup>. Solche konzentrische Ringe (Tafel I, l u. m) beobachtete man bei der Röntgendurchstrahlung an kolloiden Metallen (Gold, Silber); bei wasserfreiem, gealtertem Kieselsäure- und Zinnsäuregel zeigte es sich, daß in einer amorphen Grundmasse zahlreiche ultramikroskopische Kristallite eingelagert sein müssen. Ungereinigte Gelatine erwies sich als amorph. Stärke hingegen besitzt kristallinische Struktur, ebenso Albuminkristalle (E. Ott\*).

Sind nun in einem Gebilde die Kriställchen nicht regellos durcheinander gelagert, sondern in bestimmter Richtung, z. B. alle parallel der Hauptachse orientiert, so werden die konzentrischen Ringe durchbrochen: In bestimmten Richtungen finden häufiger Interferenzen statt, etwa wie bei einem Fenster, das nicht gleichmäßig hart gefroren ist, sondern bei dem größere „Eisstrahlen“ in geordneter Richtung sich gebildet haben. Solche Diagramme finden sich sehr häufig bei natürlichen Fasern, wie Baumwolle, Haaren u. dgl., wenn sie in der Richtung der Faserachse durchleuchtet werden (Faserdiagramme s. Tafel I). Beobachtet man eine gegenseitige Verschiebung der Interferenzpunkte, so muß man daraus auf eine spiralige Anordnung der Kristalle schließen, die natürlich oder durch mechanische Verdrehung bewirkt sein kann.

Aus der Lage, Breite und Intensität der Interferenzkreise und deren Aufteilung lassen sich weitere zahlenmäßige Aufschlüsse über den Feinbau der untersuchten Substanzen gewinnen (vgl. S. 73).

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß zuweilen aus röntgenographisch amorphen Substanzen, wie Gelatine und Kautschuk, nach Dehnung oder Torsion Röntgenspektrogramme mit Interferenzen erhalten werden. Durch die mechanische Beanspruchung muß also eine geordnete Lagerung der Strukturelemente herbeigeführt werden (vgl. S. 181).

## Kapitel VI.

### Optische und elektrische Eigenschaften der Kolloide.

#### Optische Eigenschaften.

Kolloide Lösungen, z. B. Eiweiß, zeigen stets eine leichte Trübung; schickt man einen kräftigen Lichtstrahl durch eine solche Lösung, so kann man seinen Weg an dem hellen Band, das er erzeugt, erkennen. — Viel deutlicher ist die Erscheinung, welche als „Tyndallphänomen“ bekannt ist (s. Tafel III, S. 96), wenn man einen Lichtstrahl durch Rauch oder

<sup>1)</sup> Unser Vergleich hat nur bedingte Geltung. In der Optik des gewöhnlichen Lichtes fehlt die Bedingung, daß nur in gewissen, von dem Abstand der reflektierenden Atomebenen abhängigen Richtungen reflektiert wird.

durch eine trübe Aufschwemmung passieren läßt; das abgebeugte Licht erweist sich als polarisiert. Es entspricht der Erscheinung, wenn ein Sonnenstrahl in ein dunkles Zimmer fällt. Die beleuchteten Stäubchen (Sonnenstäubchen) heben sich auch da hell von dem dunklen Hintergrunde ab. — Bereits M. Faraday war das Phänomen bei Goldhydrosolen aufgefallen und hatte ihn zu der Ansicht geführt, daß Lösungen dieser Art, welche wir heute als kolloide ansprechen, nichts anderes als feinst verteilte Suspensionen, disperse Systeme, seien. — Es ist das hohe Verdienst von H. Siedentopf und R. Zsigmondy, die Bedeutung des Phänomens für die Erforschung der Kolloide erkannt und ein geeignetes Instrument konstruiert zu haben, indem sie das abgebeugte Licht in ein Mikroskop schickten. Sie erhielten auf diese Weise helle Bilder jener suspendierten Teilchen auf dunklem Grund. Indem die beiden Forscher auf die Abbildung der Form der Teilchen verzichteten und nur auf die Wiedergabe eines Lichtfleckes reflektierten, war es möglich, bei Verwendung stärkster Lichtquellen (Sonne, elektrische Bogenlampe) Teilchen zu erkennen, die weit unter der mikroskopischen Sichtbarkeit lagen; sie nannten deshalb den Apparat Ultramikroskop.

Die große Zahl grundlegender Untersuchungen mit dem Ultramikroskop, welche wir R. Zsigmondy\*<sup>2)</sup> und seinen Nachfolgern verdanken, sind wiederholt erwähnt.

R. Zsigmondy bezeichnet Teilchen, die sich im Ultramikroskop noch deutlich einzeln vom dunklen Hintergrund abheben, in ihrer Größe jedoch unter der mikroskopischen Sichtbarkeitsgrenze liegen, als Submikronen (zwischen 6 und 250  $m\mu$ ). Sieht man im Gesichtsbild nur einen schwachen Lichtkegel, so ist in vielen Fällen anzunehmen, daß die Kleinheit der Teilchen das Erkennen der Einzelindividuen behindert; solche (unter 6  $m\mu$ ) nennt er Amikronen.

Über die Gestalt der Teilchen gibt das Ultramikroskop bei feinst dispersen Objekten keine direkte Auskunft. Aus den Absorptionskurven von Lichtstrahlen konnte jedoch R. Gans berechnen, daß die Hydrosole von Gold, Silber und Platin angenähert Kugelform besitzen. — In besonderen Fällen, z. B. beim Vanadinpentoxydhydrosol, konnte Freundlich\*<sup>4)</sup> zeigen, daß die Teilchen, ebenso wie bei einem älteren Eisenoxydhydrosol aus Stäubchen bestehen, da diese Hydrosole beim Aufrühren Schlieren bilden und das Licht polarisieren (vgl. S. 9). Auch das elektrische und Magnetfeld richten diese Teilchen. Während man bisher nur doppelbrechende Kristalle kannte, lernen wir hier Beispiele von doppelbrechenden Flüssigkeiten kennen.

Die meisten anorganischen Hydrosole, besonders die Metalle, besitzen in Lösung eine charakteristische Farbe, so ist z. B. Silberhydrosol braun, Platinhydrosol grünbraun, Goldhydrosol rot, wird aber bei Zusatz von Elektrolyten blau und schließlich braun. Im Ultramikroskop sind die einzelnen Teilchen keineswegs einfarbig. Kollargol z. B. weist blaue, rote, violette, grüne Teilchen auf; die Teilchen der roten Goldlösung sind vorwiegend grün, die der blauen gelb bis rotbraun. — Theoretisch sollten Submikronen



gleicher Größe auch gleiche Farbe besitzen, und die Verschiedenfarbigkeit im ultramikroskopischen Bild wiese auf Teilchen verschiedener Größe in der Lösung hin. In der Tat sind, wie erwähnt, die Submikronen des fein verteilten roten Goldhydrosols fast ausschließlich grün; es gibt jedoch auch sehr kleine braune Submikronen. Eine einwandfreie Erklärung für die Verschiedenfarbigkeit von Submikronen gleicher Teilchengröße gibt es noch nicht.

Bei hydrophilen Kolloiden sind meist bei weitem nicht so viele Teilchen im Ultramikroskop zu erkennen, als man nach ihren sonstigen Eigenschaften erwarten sollte. Es liegt dies an den weit ungünstigeren Lichtbrechungsverhältnissen. Taucht man ein Stück gequollene Gelatine in Wasser, so kann es unsichtbar werden, indem kein Licht zum Auge abgelenkt wird. Deshalb eignet sich das Ultramikroskop nicht zur Bestimmung der Teilchenzahl und Teilchengröße von hydrophilen Kolloidlösungen.

Hier sei noch eine Beobachtung von G. Quincke\*<sup>3)</sup> ausgegraben, die vielleicht einmal von hoher Bedeutung für manche biologische Fragen werden kann, die aber auch in rein physikalischer Beziehung Aufmerksamkeit verdient. G. Quincke beobachtete, daß bei der künstlichen Klärung von Mastix-, Gummigutt-, Kaolin-, Tuschesuspensionen die Flocken sich meist auf der Schattenseite ablagern, bei freiwilliger Klärung von Kaolintrübung aber auf der Lichtseite. Trübung von Leimtannat setzte sich meist auf der Lichtseite ab. Er bezeichnet diese Erscheinung als positive und negative Photodromie. Das Phänomen erinnert sehr an manche Erscheinungen, die H. Siedentopf\*<sup>1)</sup> bei seinen Lichtreaktionen im Ultramikroskop beobachtete<sup>1)</sup>.

Doppelbrechung pflegte man früher als ein charakteristisches Merkmal der Kristallstruktur chemisch einheitlicher Stoffe anzusehen. Neuere Forschungen zeigten aber, daß auch Sole und Gele in vielen Fällen Doppelbrechung aufweisen. Es wurde schon S. 9 die Strömungsdoppelbrechung von Solen erwähnt. Bei Gelen und Gallerten kann aber die Doppelbrechung auch auf sog. Stäbchendoppelbrechung beruhen, wenn nämlich isotrope, z. B. amorphe stäbchenförmige Teilchen in gleicher Richtung, z. B. parallel angeordnet sind. Dieser Fall liegt z. B. bei der „gewachsenen Tonerde“ vor (Ambronn\*). — Sole und Gele hydrophiler Kolloide, wie z. B. Gelatinelösungen oder Gele von Eiweiß, Kirschgummi, Kautschuk zeigen noch eine besondere Art von Doppelbrechung, welche nur bei mechanischer Beanspruchung durch Druck oder Zug in Erscheinung tritt (Kundt). Bei vielen Gelen wirken Eigendoppelbrechung, Stäbchendoppelbrechung und die letzterwähnte Doppelbrechung infolge Druck oder Zug in oft sehr verwickelter Weise zusammen. So zeigen Zellulosefasern sowohl Stäbchendoppelbrechung wie Eigendoppelbrechung, da die elementaren Bausteine der Zellulosefaser mit ihrer Hauptachse parallel zur Faserachse angeordnet sind und anisotrop kristallinen Bau besitzen.

<sup>1)</sup> Stintzing\*) glaubt alle diese Erscheinungen auf Wärmewirkung zurückführen zu sollen.

Bei arabischem Gummi, Kollodium, Gelatine wurde negative, bei Tragant und Kirschgummi positive Doppelbrechung beobachtet; den gleichen Brechungssinn zeigen die betr. eingetrockneten Gallerten. Bringt man wasserarme Gelatine mit wasserreicher in Berührung, so daß ein gegenseitiger Wasseraustausch erfolgt, so werden beide doppelbrechend (M. W. Beijerinck). Bei wiederholtem Aufquellen und Schrumpfen von Gallerten geht die positive Doppelbrechung durch einen isotropen Zustand in negative Doppelbrechung über (G. Quincke). Chloride und Nitrate vermindern sie, Sulfate sind ohne Einfluß. Phenole ändern den Sinn der Brechung.

Die Erscheinung ist wichtig für die Erkenntnis der Doppelbrechung organisierter Gebilde (Pflanzenfasern, Muskeln, Horn usw.).

### Elektrische Eigenschaften.

Taucht man zwei Elektroden in die möglichst elektrolytfreie Lösung eines Hydrosols und schaltet einen Strom ein, so bemerkt man alsbald eine Bewegung des Kolloids nach einer der Elektroden. Sämtliche Suspensionen (Tonaufschwemmung, Harzsuspensionen u. dgl.), sowie die meisten hydrophoben Hydrosole wandern nach der Anode, während die kolloiden Metallhydroxyde (Eisen-, Aluminiumoxydhydrosol u. a.) sich nach der Kathode bewegen. Hingegen verhalten sich die kolloiden Lösungen z. B. der meisten organischen Farbstoffe und vor allem der Seifen wie Elektrolyte, bei denen das eine Ion eine Mizelle, das andere Ion molekular dispers ist.

Die Ladung einer Mizelle kann zehn oder mehr Ionen-Ladungen besitzen. In einer solchen Lösung kann ein vollkommen reversibles Gleichgewicht bestehen: in hoher Konzentration große Mizellen mit entsprechend hoher Ladung; beim Verdünnen bricht die Mizelle auseinander und kann ionendispers werden (J. W. Mac Bain\*). Stoffe mit solchen Eigenschaften (Proteinsalze, Seifen usw.) werden daher Kolloid-Elektrolyte genannt (vgl. S. 45 u. 63).

Die hydrophilen Kolloide (Proteine usw.) besitzen keinen deutlich erkennbaren Wanderungssinn, solange sie fast elektrolytfrei sind; erst Elektrolytzusatz, besonders von Säuren oder Alkalien, gibt den Teilchen eine definierte Wanderungsrichtung, macht sie zu Kolloidelektrolyten. Die Zone der H-Ionenkonzentration, innerhalb deren keine Wanderung erfolgt, nennt man nach L. Michaelis die isoelektrische Zone. Zusatz von Säure läßt jene Kolloide nach der Kathode, Alkali nach der Anode wandern; sie verhalten sich dann wie Salze der betr. Säuren resp. Alkalien (vgl. S. 173).

Die Bewegung von Suspensionen und Hydrosolen gegen das Wasser unter Einwirkung des elektrischen Stromes bezeichnet man als Katakinese. — Die kolloiden Teilchen verhalten sich ganz wie Ionen und ihre Wanderungsgeschwindigkeit erweist sich auch von entsprechender Größenordnung. —

Setzt man einer Suspension ein Schutzkolloid zu (Eiweiß, Gelatine

usw.), so verhält sie sich, wie wenn sie ihrer ganzen Masse nach aus dem Schutzkolloid bestünde. Die im Handel befindlichen anorganischen Kolloide, wie Collargol, Lysargin usw., verhalten sich also im elektrischen Strom nicht wie reines kolloides Silber, sondern wie Eiweiß, Albumosen; ihre Wanderungsrichtung kann durch Säuren oder Alkalien nach Belieben geändert werden.

Der Vorgang läßt sich auch in dem Sinne umkehren, daß man das Wasser unter der Einwirkung einer elektrischen Potentialdifferenz verschiebt, sofern die Suspension fixiert ist. Experimentell ist die Ausführung folgende: Statt einer Tonsuspension wählt man eine poröse, also für Wasser durchlässige Tonwand D (Abb. 13), durch die man eine U-förmige Röhre in zwei Teile scheidet. Füllt man nun die Röhre mit Wasser und führt in jeden Schenkel eine Elektrode ein, so verschiebt sich das Wasser unter der Ein-

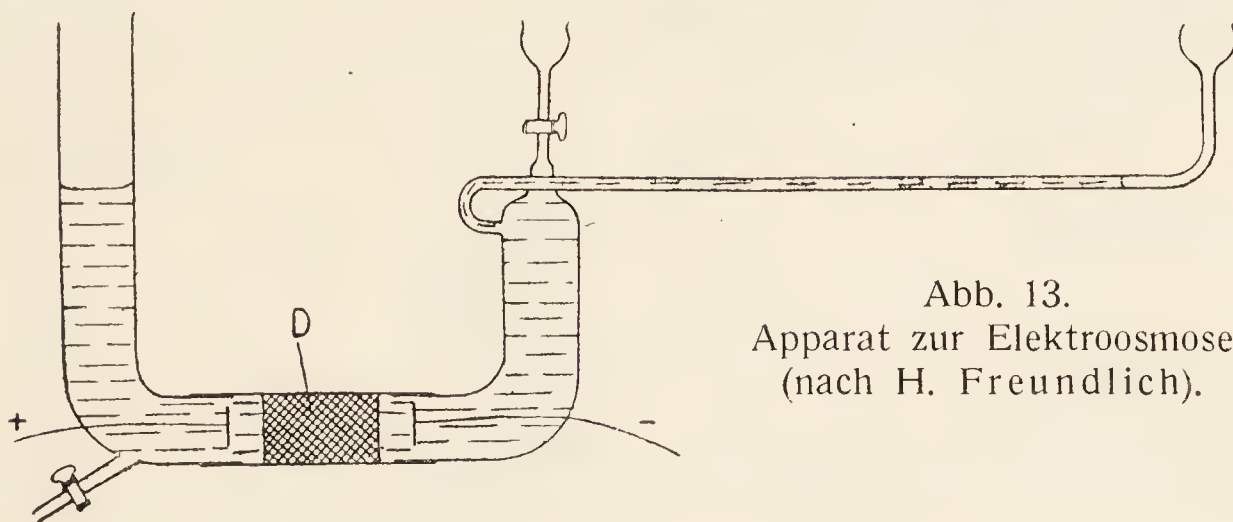


Abb. 13.  
Apparat zur Elektroosmose  
(nach H. Freundlich).

wirkung des elektrischen Stromes, und zwar steigt es auf der Kathodenseite, bis es gegenüber der Anodenseite eine gewisse Druckdifferenz erreicht hat. Diesen Vorgang nennt man Elektroosmose. Im Prinzip sind ja beide Erscheinungen gleich; für das exakte Studium der Vorgänge, die zuerst von G. Wiedemann und G. Quincke untersucht wurden, hat sich die Elektroosmose als experimentell leichter zugänglich erwiesen.

A. Coehn\*) hat dann als allgemeine, auch quantitativ gültige Regel bewiesen, daß Stoffe von höherer Dielektrizitätskonstante sich positiv laden bei der Berührung mit Stoffen von niederer Dielektrizitätskonstante.

Wir haben also gesehen, daß zahlreiche Stoffe sich gegen Wasser negativ laden, andere positiv, und daß dann unter Einwirkung des elektrischen Stromes eine Fortführung der suspendierten Stoffe oder des Wassers erfolgt. — Diese Wanderung kann durch Zusatz von Elektrolyten beeinflusst werden. J. Perrin benutzte als negativ geladene Diaphragmen porösen Karborund und Naphthalin und maß, wieviel Wasser durch Elektroosmose die poröse Wand passierte.

Bei negativen Diaphragmen wuchs die negative Ladung in alkalischer Lösung. Mit Abnahme der OH-Ionenkonzentration (bei Naphthalin), bzw. Zunahme der H-Ionenkonzentration (bei Karborund) wurde ein Punkt er-

reicht, in dem keine Potentialdifferenz zwischen Diaphragma und Wasser bestand. Mit weiterer Zunahme der H-Ionenkonzentration nahm das Diaphragma eine verstärkte positive Ladung an.

Wählt man ein positives Diaphragma, z. B. Chromchlorid, so kehren sich die Verhältnisse um.

J. Perrin untersuchte auch den Einfluß von Salzen bei Gegenwart von Säuren und Basen. Dabei zeigte sich, daß dieselben innerhalb mäßiger Konzentrationen entladend wirken, und zwar hing die Stärke der Wirkung beim positiv geladenen Diaphragma wesentlich von der Wertigkeit der Anionen, beim negativ geladenen von der der Kationen ab. Bei höheren Konzentrationen mehrwertiger Anionen bzw. Kationen kann eine Umladung erfolgen.

Bei Berechnung derjenigen Salzkonzentrationen, welche gerade die übergeführte Flüssigkeitsmenge ( $v$  in mm/Minuten) auf die Hälfte herabsetzen, ergeben sich folgende Zahlen:

Diaphragma	Ladung	Salz	$v$	$\frac{1}{v} = 1$ (NaBr bzw. KBr)
Karborund . . . .	—	NaBr	50	1
„ . . . .	—	Ba(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	25
„ . . . .	—	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,1	500
Chromchlorid . . .	+	KBr	60	1
„ . . . .	+	MgSO <sub>4</sub>	1	60
„ . . . .	+	K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	0,1	600

Die letzte Rubrik  $\frac{1}{v}$  zeigt uns, daß die entladende Wirkung mit der Wertigkeit der Anionen wie 1 : 25 : 500, bei den Kationen wie 1 : 60 : 600 steigt. Im Abschnitt über „Ausflockung“ werden wir eine sehr merkwürdige Beziehung zu diesem Phänomen antreffen.

Bethe und Toropoff\*) haben nun beobachtet, daß, wenn man durch sehr verdünnte neutrale Salzlösungen einen Strom leitet und zwischen die Elektroden ein Diaphragma (Pergament, Kollodium, Eiereiweiß, Ton u. dgl.) schaltet, zu beiden Seiten des Diaphragmas eine Neutralitätsstörung auftritt. Auf der Anodenseite nimmt die H-Ionenkonzentration ab, was durch eine rote Linie (bei Rosolsäure als Indikator) zu erkennen ist; auf der Kathodenseite nimmt die H-Ionenkonzentration zu (Umschlag der Rosolsäure in Hellgelb). — Parallel mit der Neutralitätsstörung geht auch eine Wasserbewegung (in der Regel von der Anodenseite zur Kathode gerichtet). Kehrt die Neutralitätsstörung um, so geht auch die Elektrosmose in entgegengesetzter Richtung. Maßgebend für die Geschwindigkeit der Neutralitätsstörung war in erster Linie die Wertigkeit der Anionen bzw. der Kationen (also wie bei der Ausflockung), und es ließen sich auch hier wie dort die Ionen nach „lyotropen Reihen“ (vgl. S. 93) ordnen.

Weitere quantitative Untersuchungen haben alsdann ergeben, daß die Verhältnisse ziemlich kompliziert sind und von der Natur des Diaphragmas abhängen. Allemal aber ist die Größe der Konzentrationsänderung und der Wasserbewegung abhängig von der H-Ionenkonzentration der Ausgangslösung. Bei indifferenten Diaphragmen, wie Kollodium, Holz und Kohle, ist die Richtung immer gleich. Die Konzentrationszunahme erfolgt stets auf der negativen Seite des Diaphragmas und der Wasserstrom geht mit dem positiven Strom. Anders bei Diaphragmen aus Gelatine, Eiereiweiß und Schweinsblase, also bei Material, welches für die lebende Zelle in Betracht kommt. Bei niederer H-Ionenkonzentration sind die Vorgänge die gleichen wie oben, bei hoher H-Ionenkonzentration aber umgekehrt. Sind Salze in der Lösung zugegen, so verschiebt sich der Indifferenzpunkt, bei dem keine Neutralisationsstörung und keine Wasserbewegung erfolgen. Mehrwertige Anionen verschieben ihn nach der sauren Seite, mehrwertige Kationen nach der alkalischen. Bei chromierter Gelatine und  $\frac{1}{100}$  n-Lösungen des Anions liegt der Indifferenzpunkt bei folgenden H-Ionenkonzentrationen:

$\text{Na}_2\text{SO}_4$	$10^{-3,6}$
$\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$	$10^{-4,0}$
$\text{NaCl}$ u. $\text{KCl}$	$10^{-4,3}$
$\text{BaCl}_2$	$10^{-4,8}$
$\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_3$	$10^{-7,0}$

Erhöhung der Neutralsalzkonzentration verschiebt den isoelektrischen Punkt nach der sauren Seite und mit der Verdichtung des Diaphragmenmaterials nimmt die Größe der Konzentrationsänderung zu.

Wir haben diese Ergebnisse hier ausführlicher behandelt, da sie für das Problem der Erregung von Wichtigkeit sind (vgl. S. 335/336).

Für das Verständnis der elektrischen Eigenschaften von Suspensionen und Membranen genügt zunächst die Annahme einer Potentialdifferenz zwischen der festen Substanz und der sie berührenden Flüssigkeit. Diese rührt vermutlich daher, daß die verschiedenen Ionen in verschiedenem Maße adsorbiert werden, und zwar haben das H- und OH-Ion einen besonders hohen Adsorptionskoeffizienten. Da eine Trennung des Kations und Anions im allgemeinen nicht erfolgen kann, so wird als Folge davon an der Grenzfläche zwischen disperser Phase und Wasser eine Potentialdifferenz auftreten. Ein indifferenten Stoff wird in schwach saurer Lösung H-Ionen adsorbieren und sich gegen die Flüssigkeit positiv, in alkalischer Lösung negativ laden. Hat die disperse Phase selbst basische oder saure Eigenschaften, so wird sie sich in reinem Wasser wie ein Kation bzw. Anion verhalten. — Setzt man einer sauren Suspension, z. B. Ton, Alkali, z. B. KOH zu, so werden K-Ionen adsorbiert, OH-Ionen werden an der äußeren Hülle aufgespeichert und festgehalten, die negative Ladung wird somit erhöht. Bei Zusatz von Säuren tritt das Umgekehrte ein, die Ladung wird aufgehoben, und sie kann sogar das entgegengesetzte Vorzeichen annehmen. Eine Umladung

erfolgt nur durch sehr stark adsorbierbare Ionen, vor allem mehrwertige Metallionen (z. B. Aluminium, Thorium). Nach dieser Auffassung werden für anodisch wandernde Kolloide nur die Kationen, für kathodisch wandernde nur Anionen eine Entladung bewirken. Wir sahen, daß die höherwertigen Ionen mit Zunahme ihrer Wertigkeit auch eine bedeutend stärkere Entladungsfähigkeit besitzen; auch dieser experimentelle Befund paßt sich, wie alle übrigen, der dargelegten Theorie an.

Bei der Umladung hydrophiler Kolloide von amphoterem Charakter, wie z. B. Eiweiß durch Wasserstoff- und Hydroxylionen genügt die Annahme, daß wir es mit sehr großen amphoteren Molekeln zu tun haben, die in saurer Lösung zu Kationen, in alkalischer zu Anionen werden. Auch durch mehrwertige Metallionen werden hydrophile amphotere Kolloide leicht umgeladen. Dagegen werden manche chemisch neutrale Kolloide, welche in Wasser nicht quellbar sind, wie z. B. Kollodium, weder durch Wasserstoffionen noch durch mehrwertige Metallionen umgeladen (Jaques Löb).

Die Verknüpfung der geschilderten Erscheinungen mit der Rolle der Salzionen ist noch nicht ganz übersichtlich. Bei dem Bethe-Toropoffschen Phänomen nehmen die Forscher an, daß Anionen oder Kationen infolge Adsorption oder chemischer Reaktion mit den Porenwänden des Diaphragmas unbeweglicher werden, während die entgegengesetzt geladenen Ionen frei beweglich bleiben; die Wasserbewegung kommt dann (wenigstens zum Teil) durch das von den Ionen mitgeschleppte Hydratationswasser zustande.

Die Forscher stützen sich hier auf die von Helmholtz entwickelte Theorie einer elektrokinetischen Potentialdifferenz. Danach besteht eine Potentialdifferenz zwischen der an der festen Wand haftenden Flüssigkeitsschicht und der frei beweglichen Flüssigkeit.

### **Phasengrenzkraft und elektrokinetisches Potential.**

Mit Helmholtz, Gouy und anderen stellt man sich vor, daß die Gleichheit von positiven und negativen Ladungen, die in jedem nicht geladenen Körper herrscht, an Grenzflächen zwischen zwei Phasen gestört ist, daß z. B. die Wandschicht des festen Stoffs einen Überschuß von negativen und die Wandschicht der sie benetzenden Flüssigkeit einen Überschuß von positiven Ladungen trägt oder umgekehrt (elektrische Doppelschicht).

Diese Potentialdifferenz an der Grenzfläche zwischen zwei Phasen ist die Ursache der kataphoretischen und der elektroosmotischen Bewegung; denn die in der Flüssigkeit befindliche positive Belegung der Doppelschicht ist mit der Flüssigkeit beweglich zu einem negativen Pol; die negative Belegung an der festen Phase ist hingegen unbeweglich (vgl. Abb. 14). Die Potentialdifferenz, welche als Ursache der Kataphorese und Elektroosmose anzusprechen ist, bezeichnet man als elektrokinetisches Potential; seine Größe beträgt meist einige Hundertstel Volt.

Nernstsches Potential		Elektrokinetisches Potential		
Feste Phase	Flüssigkeit	Feste Phase	Flüssigkeit	Feste Phase
—	+		— +	+ —
—	+		— +	+ —
—	+		— +	+ —
—	+		— +	+ —

Abb. 14.

In der Elektrochemie spielt noch eine andere Potentialdifferenz an der Grenzfläche zwischen zwei Phasen eine wichtige Rolle, nämlich die Potentialdifferenz zwischen einer Elektrode und der Flüssigkeit, in die diese eintaucht und die als die Ursache der galvanischen Stromerzeugung angesehen wird; sie sei als Phasengrenzkraft oder Nernstsches Potential bezeichnet.

Es war nun von Interesse, ob diese beiden Potentiale (elektrokinetisches und Nernstsches Potential), die für zwei ganz verschiedene Vorgänge verantwortlich gemacht werden, identisch oder verschieden sind. Erst durch die Untersuchungen von Haber und Klemensiewicz\*) und von Freundlich und Rona\*<sup>2</sup>) und Freundlich und Ettisch\*) war es möglich, diese Frage zu entscheiden, da die genannten Forscher die beiden Potentiale an ein und demselben Elektrodenmaterial untersuchten, nämlich an Glas. Es stellte sich hierbei heraus, daß das Nernstsche Potential im wesentlichen nur durch Wasserstoff- und Hydroxylionen verändert wird. Bei der Messung des elektrokinetischen Potentials von Glas gegen Flüssigkeiten zeigte sich, daß der Einfluß von Wasserstoff- und Hydroxylionen auf das Potential klein war, daß aber Salze mit stark adsorbierbaren Kationen das Potential stark verändern können; so sind z. B. Lösungen von Kristallviolett und von Thoriumnitrat imstande, die negative Ladung des Glases in eine positive zu verwandeln, infolge einer Adsorption der positiven Ionen an das Glas.

Aus den zahlreichen Versuchsergebnissen, von denen hier nur einige aufgeführt sind, kann folgendes geschlossen werden: Das Nernstsche Potential ist die Potentialdifferenz des festen Stoffes gegen die Flüssigkeit ( $\epsilon$ -Potential), es ist nur abhängig von dem „Lösungsdruck“ der festen Phase und der Konzentration der Ionen in der Lösung und zwar nur von solchen Ionen, welche die feste Phase in die Lösung zu senden imstande ist (bei Metallen üben nur die Ionen des betreffenden Metalls einen Einfluß aus). Dieses Potential wird daher als Phasengrenzkraft (Freundlich) bezeichnet. — Das elektrokinetische Potential ist das Potential zwischen der unmittelbar an die feste Phase angrenzenden und fest anhaftenden Flüssigkeitsschicht und der Flüssigkeit selber ( $\zeta$ -Potential); da die Adsorption von Ionen nun gerade eine Ansammlung dieser Ionen in der

unmittelbar angrenzenden Flüssigkeitsschicht darstellt, so ist das elektrokinetische Potential von der Adsorbierbarkeit der in der Lösung befindlichen Ionen in hohem Maße abhängig. Für die Größe des elektrokinetischen Potential können alle Ionen von Einfluß sein, die in der Grenzfläche adsorbiert werden können.

Die Nernstschen Potentiale kommen in Frage für die Vorgänge an galvanischen Ketten. Die elektrokinetischen Potentiale spielen eine Rolle bei Kataphorese, Elektroosmose.

### Aussalzung.

Setzt man zu der Lösung eines hydrophilen Kolloids (Eiweiß, Kasein, Albumosen, durch Schutzkolloid geschütztes Silber usw.) oder gewisser anorganischer Hydrosole, wie z. B. Schwefel, größere Mengen eines Neutralsalzes, z. B. Ammonsulfat, so wird das Kolloid ausgefällt, löst sich jedoch wieder beim Verdünnen mit Wasser. Der Vorgang entspricht im großen ganzen dem Aussalzen, wie es besonders in der Technik üblich ist. Setzt man z. B. zu einer Lösung von Phenol in Wasser Kochsalz in genügender Menge, so scheidet sich das Phenol aus. Dies ist wohl durch eine Wasserentziehung der Elektrolyte zu erklären; jedes Ion zieht eine Anzahl Wassermolekeln an, ist von dem entgegengesetzt geladenen Ion durch eine Wasserhülle isoliert.

Je mehr sich ein hydrophiles Kolloid dem kristalloiden Zustand nähert, desto größere Salzkonzentrationen sind zu seiner Aussalzung erforderlich. So werden z. B. die Albumosen nach den Salzkonzentrationen klassifiziert, bei denen sie ausfallen (vgl. S. 189).

Bechhold\*<sup>8</sup>) hat bereits 1907 auf den Zusammenhang zwischen Teilchengröße und Salzkonzentration zur Aussalzung hingewiesen. Experimentell wurde von S. Odén\*<sup>2</sup>) der Nachweis erbracht, daß in der Tat resoluble Schwefel- und Silberhydrosole durch „fraktionierte Koagulation“<sup>1</sup>), d. h. durch Zusatz immer konzentrierterer Kochsalzlösungen, in Fraktionen zerlegt werden können, die sich durch die Größe der ausgesalzten Teilchen unterscheiden. — Besonders interessant ist, daß nach S. Odén\*) und Ohlon die Teilchen hierbei keine Verschmelzung erfahren, daß sie ihre Individualität beibehalten, daß also nach Wiederauflösung wieder die gleiche Teilchenzahl in der Lösung ist, wie vor der Aussalzung.

Bei der Einwirkung der Neutralsalze haben sich Regelmäßigkeiten ergeben, die für eine große Zahl biologischer Erscheinungen von größter Bedeutung sind, und denen wir immer wieder begegnen werden. Die Aussalzung hydrophiler Kolloide, die Gelatinierung, die Nerven- und Muskel-erregung, die Durchlässigkeit von Zellmembranen (Blutkörperchen usw.), die Quellung von Geweben und manche andere Erscheinungen sind dadurch

<sup>1</sup>) Da es sich um resoluble Hydrosole handelt, so möchte ich das Verfahren lieber als „fraktionierte Aussalzung“ bezeichnen.



mit einer Reihe physikochemischer Eigenschaften von Lösungen verknüpft, deren Zusammenhang zweifellos, wenn auch der innere Grund noch nicht durchsichtig ist. Wir wollen diese Neutralsalzwirkungen mit H. Freundlich als lyotrop (lösungsändernd) bezeichnen und uns etwas näher damit beschäftigen.

Anorganische Salze erhöhen meist die Oberflächenspannung von Wasser und zwar ergibt sich nach einer Tabelle von W. K. Röntgen und J. Schneider folgende Reihe für die Erhöhung der Oberflächenspannung durch Jodalkalien:



bei den Anionen sämtlicher Alkalien:



In ähnlicher Reihenfolge werden durch Neutralsalze die Kompressibilität, die Löslichkeitsbeeinflussung und die Zähigkeit des Wassers verändert. Aber die Beziehung ist noch weit ausgedehnter, die Neutralsalze können katalytische Wirkungen beschleunigen und verlangsamen: die Inversion des Rohrzuckers, die Esterverseifung, die Umwandlung von Azeton in Diazetonalkohol, und zwar ist die Wirkung in saurer Lösung meist umgekehrt wie die in alkalischer, worauf R. Hoeber hingewiesen hat. Im sauren Medium ist die Beschleunigung durch die Kationen:



im alkalischen Medium:



für die Anionen gilt in saurer Lösung die Reihe:



in alkalischer Lösung die umgekehrte.

In neutraler Lösung zeigen sich ebenfalls die lyotropen Reihen, doch können hier manchmal kleine Änderungen in der Reihenfolge bei dem einen oder anderen Ion vorkommen.

Auch Konzentrationsänderungen der Salze bedingen Änderungen in der Kationen- bzw. Anionenfolge.

Derartigen lyotropen Reihen begegnen wir auch regelmäßig beim Aussalzen von hydrophilen Kolloiden (vgl. Eiweiß, S. 169 u. ff., Lezithin, S. 160, Gelatine, S. 184 u. 185) und in Zusammenhang damit bei vielen biologischen Phänomenen, bei denen sie dann entweder im Sinne einer Auflockerung oder einer Verdichtung wirken.

Je hydrophober ein Kolloid ist, desto weniger tritt die Lyotropie in Erscheinung; sie dürfte somit in Beziehung stehen zu den Wasserhüllen der hydrophilen Kolloide.

Nun dürfen wir uns die Wirkung nicht derart vorstellen, daß in einem Fall nur das Anion, im anderen nur das Kation wirkt; viele Gründe sprechen

dafür, daß zwischen Anionen und Kationen eine antagonistische Beziehung herrscht, daß die Kationenwirkung mehr oder minder durch die der mit anwesenden Anionen aufgehoben wird und umgekehrt. Wenn wir also bei den besprochenen Erscheinungen z. B. sagen, die Kationen wirken fällend oder entquellend, so ist immer die Differenz zwischen der Wirkung des Kations und der entgegengesetzt gerichteten des anwesenden Anions gemeint, wobei jedoch die Kationenwirkung überwiegt.

Stärker fällend als die Wirkung der einwertigen Alkalkationen ist die der zweiwertigen Kationen Mg, Ca, Sr, Ba. — Sie kommt biologisch besonders in dem Zusammentreffen mit Alkalisalzen zum Ausdruck, indem geringe Mengen von Kalziumsalzen bedeutend größere Quantitäten Alkalisalze, z. B. Na oder K, zu ersetzen vermögen. Dieser höhere Effekt kann sogar zu einem Antagonismus zwischen den beiden führen und ist von Wo. Pauli und H. Handovsky\*<sup>3)</sup> (S. 174) für Proteine ionentheoretisch gedeutet worden. Wir wollen hier nur andeuten, daß beim Alkalieweiß aus der stärker ionisierten Na-Eiweißverbindung durch Ca-Salze eine weniger ionisierte Ca-Eiweißverbindung wird. Nach dem Massenwirkungsgesetz können dann kleine Ca-Mengen durch große Na-Mengen kompensiert werden. — Wir begreifen damit die Bedeutung, welche dem geringen Ca-Gehalt in allen physiologischen Flüssigkeiten zukommt. In ähnlicher Weise wirken Mg, Sr, Ba. Doch kommen diesen noch gewisse spezifische Eigenschaften zu, welche die Zusammenhänge nicht so übersichtlich erscheinen lassen. — Aber nicht nur zwischen verschiedenwertigen, sondern auch zwischen gleichwertigen Kationen kann ein Antagonismus bestehen. So hat G. M. Neuschlosz\*<sup>1)</sup> gezeigt, daß bei der Einwirkung auf die Oberflächenspannung einer Lezithinlösung 1 Na :  $\frac{1}{20}$  K und  $\frac{1}{20}$  Na : 1 K sich vollkommen aufheben (vgl. S. 100).

Größere Mengen von Erdalkalien bewirken bereits bei vielen Biokolloiden irreversible Zustandsänderungen, d. h. sie gehen unlösliche Verbindungen mit ihnen ein. — Auf diese können Elektrolyte durch einen zweiten Vorgang wirken: sie können sie „ausflocken“; wir werden diese Erscheinung im folgenden behandeln.

### Ausflockung.

Kocht man Eiweiß, so koaguliert oder gerinnt es. Auch durch Zusatz von Ammonsulfat kann man eine Gerinnung von Eiweiß erzielen. Während man diese letztere durch Verdünnung mit Wasser wieder rückgängig machen kann, läßt sich jenes Eiweiß durch kein physikalisches Mittel wieder in den flüssigen Zustand überführen: aus dem hydrophilen Kolloid ist ein hydrophobes geworden. Der Einheitlichkeit wegen wollen wir nur solche Erscheinungen als Koagulation bezeichnen, bei welchen eine irreversible Zustandsänderung eintritt.

Erhitzen wir eine stark verdünnte Eiweißlösung, so bleibt scheinbar die Koagulation aus; die Flüssigkeit ist höchstens ein wenig stärker opales-

zent geworden. In Wirklichkeit ist aber auch hier eine Koagulation erfolgt, denn durch Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure oder etwas Ammonsulfat können wir eine Flockenbildung erzielen. Wir nennen deshalb diesen Vorgang Ausflockung. — Diese Eiweißflocken sind in Wasser unlöslich.

Erst durch den zweiten Vorgang, durch die Vereinigung der kleinsten Teilchen zu größeren Agglomeraten (s. Tafel III), unter dem Einfluß der Essigsäure bzw. des Ammonsulfates, war die Möglichkeit zur definitiven Trennung der beiden Phasen (Wasser/Eiweiß) gegeben, ähnlich wie die Regentropfen erst unter besonderen Bedingungen aus der Vereinigung von Nebelbläschen entstehen. Der Aneinanderlagerung geht eine Verlangsamung der Brownschen Bewegung voraus, wie V. Henri\*) ultramikroskopisch nachwies.

Die Ausflockung ist eine elektrische Erscheinung; sie wird bewirkt durch Elektrolyte, durch Kolloide von entgegengesetzter elektrischer Ladung, sowie durch ultraviolette und Röntgenstrahlen. Wenn wir gereinigten Ruß mit Wasser schütteln, so erhalten wir eine Aufschwemmung, welche wochenlang trübe bleiben kann. Gießen wir einige Tropfen einer alkoholischen Mastixlösung in Wasser, so bleibt sie monate-, ja jahrelang milchig. Wir haben gesehen, daß die hydrophoben anorganischen Hydrosole, wie kolloides Arsensulfid, nach G. Bredig hergestelltes Platinsol, Zsigmondysches Goldsol, sich viele Monate aufbewahren lassen, sofern die Lösung vollkommen elektrolytfrei ist. Zusatz von Elektrolyten bewirkt bei diesen hydrophoben Kolloiden irreversible Ausflockung.

Der Vorgang ist streng zu unterscheiden von dem Aussalzen, d. h. von der reversiblen Ausscheidung von Eiweiß, Albumosen usw. aus Lösungen durch größere Salzmengen.

Dem Phänomen der Ausflockung begegnen wir besonders bei den Fällungsreaktionen der Eiweißkörper und im Kap. XIII über Immunitätsreaktionen, wo es bei der Bakterienagglutination, den Präzipitinen usw. eine große Rolle spielt. Ferner hat die Ausflockung von Hydrosolen durch Zerebrospinalflüssigkeit eine erhebliche Bedeutung für die Diagnostik von Gehirnkrankheiten erlangt (vgl. Liquor-Reaktion).

Um Ausflockung zu bewirken, ist ein gewisses Minimum von Elektrolyt sowie von disperser Phase erforderlich; unterhalb dieser Grenze, die für jeden Elektrolyten charakteristisch ist, tritt auch nach Monaten praktisch keine Ausflockung ein. H. Bechhold bezeichnete jenes Minimum als „Elektrolytschwelle“ und als „Suspensionsschwelle“.

Die Ausflockungsgeschwindigkeit ist abhängig von der Konzentration der Suspension und des Elektrolyten, d. h. je konzentrierter die Suspension und der Elektrolyt (innerhalb gewisser Grenzen), desto größer die Ausflockungsgeschwindigkeit. Die Abhängigkeit von der Elektrolytkonzentration und der Natur des Elektrolyten macht sich vor allem in der Nähe der Elektrolytschwelle bemerkbar. Weiter oberhalb der Elektrolyt-

schwelle ist die Ausflockungsgeschwindigkeit ziemlich unabhängig von der Elektrolytkonzentration (H. Bechhold\*<sup>1</sup>)).

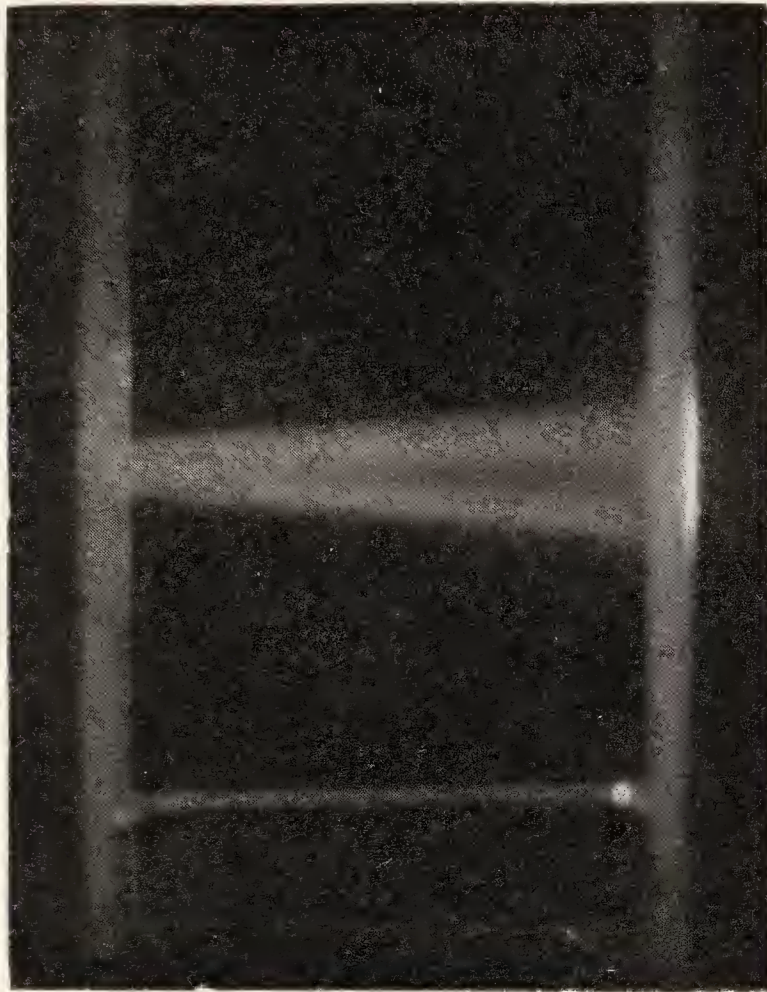
Eingehende Versuche von Zsigmondy\*) zeigten dann, daß bei Goldsolen mit steigender Konzentration der flockenden Elektrolyte die Ausflockungsgeschwindigkeiten einem Maximalwerte zustreben, welcher weitgehend auch von der Natur des flockenden Elektrolyten unabhängig ist. Man nennt dieses Flockungsgebiet das Gebiet der „raschen Koagulation“. Smoluchowski\*) konnte die Erscheinung der „raschen Koagulation“ durch einfache kinetische Überlegungen theoretisch erklären. Zsigmondy fand, daß das Gebiet der „raschen Koagulation“ dann beginnt, wenn die Mizellen ganz oder fast vollständig entladen sind. Dann hört die gegenseitige elektrostatische Abstoßung der Teilchen auf und sie folgen ungehemmt der Anziehungskraft, welche zwischen ihnen stets wirksam ist, und welche von ähnlicher Art ist, wie die Anziehungskraft, welche einen Kristall aus den Atomen aufbaut.

Unter Umständen kann ein Überschuß von Elektrolyt zur Wiederauflösung führen. Dieses Phänomen nennt man Peptisation. Graham hatte diesen Vorgang zuerst bei Behandlung von Eisenoxydgel mit etwas Ferrichlorid beobachtet und ihn mit der Bildung von wasserlöslichem Pepton aus koagulierte Eiweiß und Salzsäure verglichen. In Wahrheit dürfte die Peptisation auf einer Umladung durch den überschüssigen Elektrolyten beruhen.

Diese Darlegungen geben bereits einen Hinweis, daß ein Stoff um so stärker ausflockt, je besser er adsorbiert wird, wie von H. Freundlich\*<sup>1</sup>) und seinen Schülern Ishizaka und Schucht nachgewiesen wurde.

Die größte Zahl von Kolloiden wandert nach der Anode, bei ihrer Ausflockung ist das Kation von überwiegender Bedeutung, während das Anion nur eine geringe Rolle spielt. Umgekehrt ist es bei den wenigen kathodisch wandernden Kolloiden. Doch hat R. Burton gezeigt, daß bei zunehmender Elektrolytkonzentration die Wanderungsgeschwindigkeit des Kolloids immer kleiner wird und schließlich die Richtung wechseln kann. Bei der Elektrolytkonzentration, in der diese Umkehr stattfindet, also in der isoelektrischen Zone, erfolgt die Ausflockung am raschesten. — Die Wirkung des Kations wächst unverhältnismäßig mit seiner Wertigkeit. Die Elektrolytkonzentration zur Ausflockung einer Mastixsuspension verhält sich:  $\text{FeCl}_3 : \text{BaCl}_2 : \text{NaCl} = 1 : 50 : 1000$ . Es zeigen sich auch gewisse Abweichungen (näheres siehe H. Bechhold\*<sup>1</sup>), sowie M. Neisser und U. Friedemann\*), die wohl mit der Wanderungsgeschwindigkeit der betr. Ionen, der elektrolytischen Dissoziation und besonders mit der Zersetzungsspannung des Elektrolyten zusammenhängen; im großen und ganzen kann man aber an obigem Verhältnis der Kationenwirkung festhalten. — Auf der großen Wanderungsgeschwindigkeit beruht wohl die stark ausflockende Wirkung des H-Ions,

<sup>1</sup>) Die spezifischen Immunitätsreaktionen, bei welchen Ausflockungen vorkommen, sind wahrscheinlich nicht elektrischer Natur (s. S. 227 u. ff.).



Tyndallphänomen (nach Wo. Ostwald).



a) unkoaguliert



b) ausgeflockt

Suspension von Lampenschwarz.



während bei den anodischen Kolloiden dem OH-Ion eine entsprechende Wirkung zukommt.

Eigentümliche Anomalien zeigten sich bei der Ausflockung durch die dreiwertigen Eisen- und Aluminiumsalze. Sie wurden von H. Bechhold\*<sup>1)</sup> sowie M. Neisser und U. Friedemann\*) aufgefunden und unregelmäßige Reihen genannt; später wurden diese Phänomene der „Hemmungszonen“ von O. Teague und B. H. Buxton\*<sup>2)</sup> sowie von A. Lottermoser\*<sup>1)</sup> weiter verfolgt. — Ein Beispiel aus meiner Veröffentlichung wird das Phänomen am besten erläutern. Es bedeuten: × × × starke, × × mittlere, × geringe, o keine Ausflockung.

Konzentration der Mastixemulsion	0,01	0,005	0,0025	0,001	0,0005	0,00025	Mol $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$
$\frac{1}{2}$	× × ×	× × ×	× × ×	× ×	× × ×	× ×	
$\frac{1}{4}$	× × ×	× × ×	× ×	× ×	× × ×	o	
$\frac{1}{8}$	× × ×	× × ×	o	o	× × ×	×	
$\frac{1}{16}$	× × ×	× ×	o	o	× ×	× × ×	
$\frac{1}{32}$	× × ×	o	o	o	o	× × ×	

Die Erscheinung der unregelmäßigen Reihen dürfte sich durch eine Umladung durch Ionenadsorption erklären (Powis\*), Kruyt\*) und van der Spek).

Die bisher geschilderte Ausflockung erfolgt nur bei echt hydrophoben Kolloiden. Sind die einzelnen Teilchen durch natives Eiweiß, Gelatine, eine Albumose, wie lysalbinsaures Natrium, Dextrin od. dgl. geschützt, so verhalten sie sich wie das betreffende „Schutzkolloid“ (vgl. S. 5, 86 u. 87), d. h. sie werden erst durch relativ große Elektrolytmengen ausgesalzen, der Kolloidniederschlag ist in Wasser wieder löslich, sofern das Schutzkolloid durch den Elektrolyten nicht denaturiert wurde. — Deshalb sind alle in der Praxis verwandten kolloiden Metallösungen, wie Collargol, Bismon usw., durch hydrophile Kolloide „stabilisiert“. Ohne diesen Schutz wären sie für längere Zeit nicht aufzubewahren, und würden auch durch Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, z. B. bei der Verwendung zu intravenösen Injektionen, ausgeflockt.

R. Zsigmondy hat den Schutz, welchen hydrophile Kolloide seinem Goldhydrosol gegen die Ausflockung durch Elektrolyte gewähren, zur Charakteristik der betr. hydrophilen Kolloide herangezogen. Er bezeichnet die Menge (in Milligramm) des betr. Kolloids, welche die Ausflockung von 10 ccm eines Goldsols durch 1 ccm 2 n Kochsalzlösung gerade verhindert, als die Goldzahl. Der Ausflockung geht ein Farbenumschlag von rot in blau voraus; es genügt daher, diesen zu beobachten.

Einige Daten nach R. Zsigmondy mögen dies erläutern:

Kolloid	Goldzahl in mgr	
Gelatine . . . . .	0,005—0,01	
Kasein . . . . .	0,01	
Eieralbumin . . . . .	0,06—0,3	(je nach Herkunft und Aschengeh.)
Gummiarabikum . . . . .	0,15—0,25	
Tragant . . . . .	ca. 2	
Dextrin . . . . .	10—20	
Kartoffelstärke . . . . .	25	
Stearinsaures Natrium . . . . .	10	(bei 60° zugesetzt)
„ „ . . . . .	0,001	( „ Siedehitze „ )
Ölsaures Natrium . . . . .	0,4—1.	

Die Schutzwirkung von Globulin ist nach J. Reitstötter\*<sup>1)</sup> etwa 4mal so groß, wie die von Albumin; deshalb schützen Immunsere besonders gut, da sie sehr reich an Globulinen sind.

Gar keine Schutzwirkung besitzen die Peptone, während den Albumosen teilweise eine sehr hohe Wirkung zukommt, insbesondere dem Iysalbuminsäuren und protalbuminsäuren Natrium, das C. Paal zur Herstellung einer großen Zahl anorganischer Kolloide benutzte.

Ein gewisser, aber nicht einfacher Zusammenhang besteht zwischen der Goldzahl und dem Molekulargewicht des Schutzkolloides.

W. Biltz hat an Gelatine die Beziehungen zwischen Goldzahl, Molekularaggewicht und Zähigkeit gemessen. Er fand, daß mit zunehmender Teilchengröße die Goldzahl sinkt und die Zähigkeit wächst; also je größer die Molekel, um so besser der Schutz.

Auf ähnlichem Prinzip, wie die Goldzahl, beruht die Kongorubinzahl Wo. Ostwalds; an Stelle des Goldsols tritt hier eine 0,1%ige Kongorubinlösung. Die Methode ist jedoch unempfindlicher, als die der Goldzahl.

Eine Ausflockung von Hydrosolen erfolgt jedoch nicht nur durch Elektrolyte, sondern sie kann auch durch Hydrosole bewirkt werden, sofern diese eine entgegengesetzte elektrische Ladung besitzen, wie W. Biltz zeigte. So können z. B. Arsentrisulfid-, Gold-, Platinhydrosol usw. ausgeflockt werden durch Eisenoxyd-, Aluminiumoxyd-, Chromoxydhydrosol usw. — Voraussetzung dabei ist ein richtiges Mischungsverhältnis, d. h. die Ladung des positiven Sols muß durch die Ladung des negativen Sols aufgehoben werden. Bei amphoteren Kolloiden liegt das Fällungsoptimum zwischen den isoelektrischen Punkten der beiden reagierenden Kolloide. Bringt man z. B. ein Kolloid, dessen isoelektrischer Punkt  $10^{-6}$  ist, mit einem anderen Kolloid von  $10^{-2}$  zusammen, so erfolgt die stärkste Flockung bei einer Wasserstoffionenkonzentration von etwa  $10^{-4}$  (Michaelis und Davidsohn\*<sup>1)</sup>). Ist ein Sol im Überschuß, so tritt keine Ausflockung ein, und der Gesamtkomplex beider Kolloide wandert zwischen zwei Elektroden in der Richtung des überschüssigen Sols (J. Billiter\*<sup>1)</sup>).



Sensibilisierung: Hydrophile Kolloide, welche in hohen Konzentrationen die typischen Eigenschaften eines Schutzkolloides haben, wirken in niederen Konzentrationen oft fällungsfördernd. So wird z. B. Mastixemulsion durch 0,0003—0,0001% Gelatine ausgeflockt (H. Bechhold\*<sup>1</sup>), sowie M. Neisser\*) und N. Friedemann).

Nach Freundlich und Brossa werden Eisenoxydhydrosole durch Zusatz von Proteinen elektrolytempfindlich gemacht. Bei geeigneten Mischungsverhältnissen tritt bereits in niederen Elektrolytkonzentrationen Flockung ein. J. Reitstötter\*<sup>2</sup>) zeigte, daß die Flockungswerte abhängig sind von der Natur des sensibilisierenden Eiweiß. Er fand z. B. folgende

Fällungswerte in Millimol/Liter für NaCl

Pferdeserum-Albumin . . . . .	0,235
Pferdeserum-Paraglobulin . . . . .	4,69
Dysenterieserum-Paraglobulin . . . . .	2,34
Tetanusserum-Paraglobulin . . . . .	1,17
Geflügelcholeraserum-Paraglobulin . . . . .	9,37

So ist es nach Reitstötter\*<sup>2</sup>) möglich, Paraglobuline antitoxischer Sera von normalen Paraglobulinen (und Albuminen) ohne Tierversuch zu unterscheiden.

Salzsäure in einer solchen Verdünnung, daß sie an sich keine Ausflockung bewirkt, kann bei Gegenwart von 1:100000000 Gelatine Goldhydrosole, Mastix- oder Ölemulsion ausflocken (Walpole\*<sup>3</sup>).

Diese Erscheinungen werden als Sensibilisierung bezeichnet. Auch organische Nichtkolloide wie Urethane, Kampher, Thymol, Tributyrin und andere wirken sensibilisierend (Freundlich\*<sup>1</sup>) und Rona, Rona\*<sup>2</sup>) und György). Durch die am einfachen Modell studierte Erscheinung werden bisher schwer verständliche Beobachtungen an Biokolloiden klargelegt, so z. B. die Flockung von Hefepreßsaft durch Urethane, Nitrile, Ketone u. a. (O. Warburg\*) und Wiesel, Meyerhof\*<sup>1</sup>) oder die Flockung von Nukleoproteiden durch bestimmte Alkohole und Ketone (Batelli und Stern). Auch in diesen Fällen scheinen die organischen Nichtelektrolyte nicht direkt flockend zu wirken, sondern die kolloiden Systeme nur gegen die flockende Wirkung der stets anwesenden Elektrolyte empfindlicher zu machen.

Da die verschiedenen hydrophilen Kolloide sehr verschieden stark sensibilisierend wirken, so kann diese Eigenschaft zu ihrer Charakterisierung verwendet werden. So wurden die Kolloide im Bier von Windisch und Bergmann\*), die verschiedenen Serumproteine von Reitstötter\*<sup>2</sup>) durch Bestimmung der sog. „Eisenzahl“ gekennzeichnet; es wurde die Kochsalzkonzentration bestimmt, welche nötig ist, um in Gegenwart des sensibilisierenden Kolloides ein bekanntes Eisenoxydsol zu flocken. — Es leuchtet ein, daß die Messung solcher Sensibilisierungswerte für biologische und medizinische Fragen von grundlegender Bedeutung sein kann (Immunitätsreaktionen).

Zwischen den hydrophoben und den hydrophilen Kolloiden gibt es Übergänge, die auch Übergänge zwischen Ausflockung und Aussalzung bedingen. Als solche Übergangsglieder können wir Cholesterin und Lezithin betrachten, deren Ausflockung durch O. Porges und E. Neubauer\*) eingehend studiert ist. Cholesterin nähert sich sehr den hydrophoben, Lezithin den hydrophilen Kolloiden, demgemäß wird ersteres durch Salze irresolubel, letzteres resolubel gefällt. Doch ist die für die Fällung von Lezithin erforderliche Erdalkalikonkonzentration erheblich geringer als für das stärker hydrophile Eiweiß und umgekehrt die für die Ausflockung von Cholesterin erforderliche Salzkonzentration bedeutend höher als bei den echt hydrophoben Solen. Die „unregelmäßigen Reihen“ treten bei Lezithin schon durch Neutralsalze (Magnesium- und Ammonsulfat) auf. Wie wir in Kapitel XIII sehen werden, lassen sich solche Übergänge von den hydrophoben Suspensionen bis zu den hydrophilen Kolloiden auch künstlich an Bakterienemulsionen erzeugen.

Bei der Flockung durch Gemische von Elektrolyten beobachtet man bei vielen hydrophoben Kolloiden, daß die Flockungswirkung zweier gleichgeladener Ionen nicht additiv ist, daß vielmehr die Koagulationswerte der Ionengemische häufig größer sind als die Koagulationswerte der einzelnen Ionen. Man bezeichnet dies als antagonistische Wirkung gleichgeladener Ionen. Ein solches antagonistisches Verhalten ist somit nicht auf hydrophile Kolloide beschränkt (vgl. S. 94), sondern ist eine viel allgemeinere Erscheinung. Obwohl Arsen- und Sulfidsole noch ausgesprochen hydrophoben Charakter haben, läßt sich an ihnen ein deutlicher Antagonismus feststellen, z. B. wird der Koagulationswert des Magnesiums durch gleichzeitige Anwesenheit von Lithium auf das Doppelte erhöht.

Noch deutlicher wurde ein ähnlicher Antagonismus bei Lezithinsolen festgestellt (Neuschlosz\*<sup>1</sup>) und beim Schwefelsol von Raffo\*). Je stärker hydratisiert die Mizellen eines Soles sind, je hydrophiler also das Kolloid ist, desto häufiger und regelmäßiger treten antagonistische Wirkungen gleichgeladener Ionen auf, die dann an die Wirkung von Salzgemischen bei typischen Biokolloiden durchaus erinnern.

---

Die Theorie der Ausflockung ist für hydrophobe Kolloide weitgehend geklärt. Die Ausflockung ist bedingt durch ein Zusammentreten kleinster Teilchen zu größeren Komplexen.

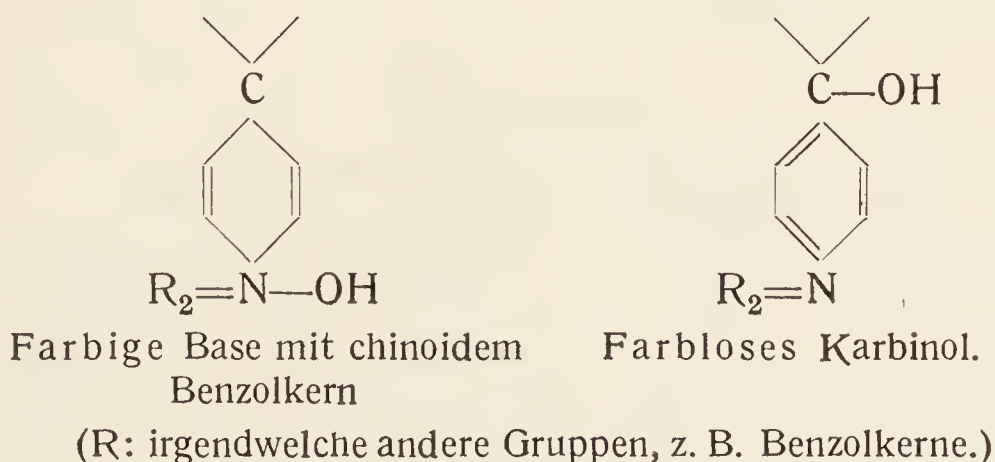
In einer kolloiden Lösung, einer Suspension oder Emulsion, besitzen die Teilchen der dispersen Phase eine elektrische Ladung, welche eine gegenseitige Abstoßung der Teilchen bewirkt und dadurch die Stabilität des Systemes gewährleistet. Sobald diese Ladung einen gewissen niederen Wert (nach Powis\*) „kritisches“ Potential  $-0,03$  Volt) erreicht hat, wird das

disperse System unbeständig. Die Entladung erfolgt durch Elektrolyte wahrscheinlich dadurch, daß eines der Ionen stärker adsorbiert wird als das andere. Bei negativ geladenen Kolloiden durch die Anionen, bei positiv geladenen durch die Kationen.

Wenn die dispersen Teilchen genügend entladen sind, können die Anziehungskräfte zur Auswirkung kommen, sobald sich die Teilchen auf ihren Bewegungsbahnen genügend nähern, in ihren gegenseitigen Attraktionsradius geraten. Diese rein mathematische Theorie wurde von Smoluchowski begründet und durch die experimentellen Untersuchungen Zsigmondys und seiner Schüler weitgehend bestätigt (vgl. S. 96).

### Elektrotropie.

Eine höchst wichtige Beobachtung hat L. Karczag\*) gemacht und sie mit seinen Schülern verfolgt: Er nahm eine Farbstofflösung, z. B. Fuchsin S, schüttelte diese mit Kaolin, ließ einige Stunden stehen und filtrierte dann. Das Filtrat war farblos. Versetzte er nun dies Filtrat mit Salzsäure, so wurde die Lösung wieder farbig: der Farbstoff war somit durch die Behandlung mit dem Kaolin chemisch verändert, umgelagert. Die Farbstoffe besitzen einen Benzolkern mit „chinoider“ Bindung; wird diese chinoide Bindung durch Umlagerung der OH-Gruppe und Übergang in das Karbinol aufgehoben, so wird die Substanz farblos, wie folgendes Schema zeigt:



Das Kaolinpulver hatte somit die Eigenschaft, den Farbstoff in das farblose Karbinol umzulagern.

Die Stoffe, welche die Fähigkeit besitzen, durch Adsorbentien umgelagert zu werden, bezeichnet er als elektrotrope Substanzen; die Ursache der Umlagerung sieht er in der elektrostatischen Ladung der betr. Adsorbentien.

Karczag\*) untersuchte eine große Anzahl von Adsorbentien und Farbstoffe auf die erwähnten Eigenschaften und fand folgendes: Die „Ladungsstoffe“ (Adsorbentien) lassen sich in Reihenfolgen ordnen nach ihrer Fähigkeit, Farbstoffe umzulagern, z. B. Schwefel, Kaolin > Albumin > Zellulose > Nuklein > Kasein usf. Karczag führt dies auf

die Stärke der betr. negativen Ladung zurück, doch scheint mir dafür der Beweis noch nicht erbracht. Auch bei den Farbstoffen ergeben sich Regelmäßigkeiten: zur Entfärbung der positiv geladenen (also basischen) Farbstoffe ist eine stärkere negative Ladung des Adsorbens erforderlich, als zur Entfärbung der negativen (sauren) Farbstoffe.

Besonders wichtig sind nun die Vorgänge bei der Adsorption: Danach werden Farbstoffe durch Kasein, Nuklein u. a. direkt adsorbiert. — Bei Kohle geht jedoch der Adsorption des Farbstoffes eine Umlagerung in das Karbinol voraus. Eine dritte Art der Adsorptionsfähigkeit besitzen wieder Kasein, Nuklein, Papier usw.; sie vermögen aus dem Karbinol den Farbstoff zu regenerieren und diesen zu adsorbieren.

Analoge Eigenschaften wie die unorganisierten Adsorbentien, besitzen auch die organisierten, wie z. B. Erythrozyten, Leukozyten, Körpergewebe, Bakterien (mit Ausnahme von Milzbrand- und Tuberkelbazillen). — Agglutinierte, also entladene Bakterien, bewirkten keine Entfärbung.

Die Bedeutung dieser Erkenntnis ist sehr hoch einzuschätzen; sie erstreckt sich nicht nur auf die histologische Färbung und Vitalfärbung (vgl. Kapitel „Mikroskopische Technik“), sondern wir dürfen von ihr auch manche Erkenntnis auf anderen Gebieten erwarten. Wir könnten uns denken, daß durch so erzielte Umlagerungen Toxine, Komplement, Vitamine, Hormone usw. in indifferente Stoffe übergehen und umgekehrt, daß höchst aktive Stoffe so aus inaktiven werden können.

---

## Kapitel VII.

### Methoden der Kolloidforschung.

Ein Forschungsgebiet, das in so viele andere Wissenszweige übergreift, wie das der Kolloide, muß sich natürlich vieler Methoden bedienen. Rein chemische Methoden, sowie physikalische und biologische, die der Kolloidforscher zu seinen Studien heranzieht, haben von früher her eine so feine Ausbildung erfahren und sind in der Fachliteratur so eingehend beschrieben, daß es sich hier erübrigt, näher auf sie einzugehen.

Es gibt jedoch einige Methoden, die der Kolloidforschung eigen sind, und mit denen wir uns hier beschäftigen wollen.

Bei der Beschreibung der folgenden Methoden habe ich Vollständigkeit nicht angestrebt, sondern nur die berücksichtigt, welche einfach zu handhaben sind und sich in der Praxis bewährt haben; die meisten habe ich selbst erprobt.

---

Um festzustellen, ob eine in Lösung befindliche Substanz kolloiden Charakter hat, wird man sie der Diffusion, der Dialyse oder der Ultrafiltration unterwerfen.

Die Diffusion im flüssigen Medium ist eine überaus feine quantitative Methode zur Untersuchung der Teilchengröße. Die Ausführung von Diffusionsversuchen ist jedoch subtilster Art; geringe Temperaturschwankungen können bereits erhebliche Fehler hervorrufen. — Weit einfacher sind Diffusionsversuche in Gallerten. Sie haben zwar meist nur Vergleichswert, gestatten aber eine rasche Orientierung über die Dispersität einer Substanz.

Die Dialyse ist eine rein qualitative Methode: sie entscheidet, ob ein Stoff kolloiden Charakter hat oder nicht, d. h. ob er aus großen Teilchen besteht oder nicht.

Die Ultrafiltration ist in den meisten Fällen an Stelle der Dialyse zu verwenden, arbeitet viel rascher als jene, vermeidet die starke Verdünnung des Dialysates und gestattet vor allem auch quantitative Untersuchungen, ist also einer viel breiteren Verwendung fähig.

Beide letztgenannte Methoden dienen auch zur Trennung der Kolloide von Kristalloiden. — Bei der Dialyse geschieht das, indem man das Außenwasser des Dialysators häufig erneuert; bei der Ultrafiltration, indem man die Substanz wiederholt auswäscht, wie auf einem gewöhnlichen Filter. Ein besonders wichtiges Anwendungsgebiet der Ultrafiltration ist die Trennung von Kolloiden verschiedener Teilchengröße (fraktionierte Ultrafiltration) oder von solchen Stoffen, über deren kristalloide bzw. kolloide Natur man noch im Unklaren ist.

Mittels der Differential-Ultrafiltration lassen sich Gleichgewichte in Lösungen bestimmen, da bei dieser Methode keine Änderung im Gleichgewicht zwischen den kristalloiden und kolloiden Bestandteilen durch Verdünnung der Lösung vor sich geht (vgl. S. 175).

Will man eine kolloide Substanz von Elektrolyten befreien, so bedient man sich mit größtem Vorteil der Elektrodialyse oder der Elektro-Ultrafiltration. Enthält die kolloide Lösung außer Elektrolyten auch andere Kristalloide, so kommt man am raschesten durch Elektro-Ultrafiltration zum Ziel.

Einige Daten, welche von E. Heymann\*) errechnet wurden und die nach ihren Größenordnungen gut mit den praktischen Erfahrungen übereinstimmen, geben ein Bild der Leistungsfähigkeit dieser Methoden: Albumin mit einem Gehalt von  $n/10$  NaCl soll auf  $n/1000$  bzw.  $n/100000$  NaCl gebracht werden.

Dies erfordert theoretisch:

bei Dialyse auf $n/1000$ . . . . .	28 Stunden
„ „ „ $n/100000$ . . . . .	47 „
„ Ultrafiltration auf $n/1000$ . . . . .	7 „
„ „ „ $n/100000$ . . . . .	11 „
„ Elektro-Ultrafiltration auf $n/1000$	10 Minuten
„ „ „ $n/100000$	17 „

Handelt es sich nicht um Elektrolyte, sondern um nichtelektrolyte Kristalloide, so tritt durch Elektro-Ultrafiltration eine nur geringe Beschleunigung gegenüber der Ultrafiltration ein (durch elektroosmotische Wasserüberführung).

### Diffusion.

Diffusionskoeffizienten geben Aufschluß über das Molekulargewicht bzw. die Teilchengröße einer Substanz in Lösung. Zu solchen Versuchen sind zwar Diffusionen in wässriger Lösung am einwandfreiesten; bei der Länge der Versuchsdauer sind sie jedoch so vielen Störungen ausgesetzt, daß, wo angängig, die Diffusion in einer Gallerte vorzuziehen ist. Eine solche bietet auch die Möglichkeit zur Trennung von Stoffen verschiedener Diffusionsgeschwindigkeit. Wenn man ein Gemisch von zwei Stoffen längere Zeit in einer Röhre stehen läßt, die teilweise mit einer Gallerte gefüllt ist, bleibt der schwer diffundierende Stoff größtenteils in Lösung und kann abgegossen werden, während der leicht diffusible zum größeren

Teil besonders in die tieferen Schichten der Gallerte eingedrungen ist. — Ferner belehren uns Diffusionsversuche in Gallerten über die Eigenschaften der Gallerten in verschiedenen Quellungs Zuständen bei Abwesenheit und Gegenwart von Kristalloiden.

**Diffusion in wässriger Lösung.** Die größte Schwierigkeit besteht in der Vermeidung von Erschütterungen sowohl bei der Aufbewahrung, wie beim Entnehmen von Proben. Als Apparate eignen sich der von L. W. Öholm\*<sup>1)</sup> (s. Abb. 15), mit dem O. Herzog seine Versuche machte, und der von Dabrowski\*). Der letztere (s. Abb. 16) besteht aus zwei Glasgefäßen A und B (eine in der Mitte auseinandergeschnittene Syphonflasche), die durch ein Diaphragma C getrennt sind. Dieses Diaphragma ist ein Glasring, der mit Glaskapillaren von 1 mm lichter Weite

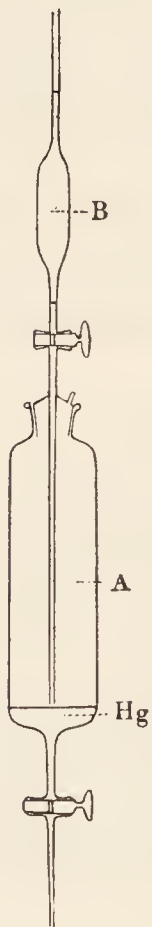


Abb. 15.  
Diffusionsgefäß  
(L. W. Öholm).

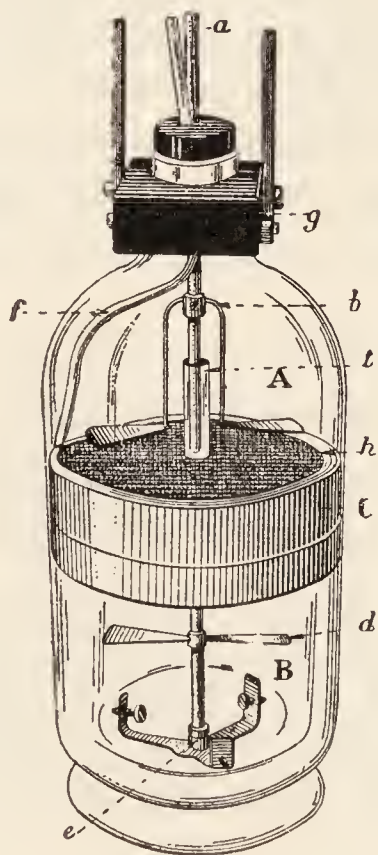


Abb. 16.  
Diffusionsapparat  
nach Dabrowski.

gefüllt ist. Die Zwischenräume sind durch Zelluloid ausgefüllt. Durch diese Anordnung sind Strömungen vermieden und doch eine ziemlich große Diffusionsfläche erzielt. Die Lösung kommt in A, diffundiert durch C und gelangt nach B, wo durch die Röhre f zeitweise Proben zur Analyse entnommen werden. Sowohl die Flüssigkeit in A, wie die in B werden durch den

Rührer ab d langsam bewegt. Auf die Eiweißdiffusionsversuche Dabrowskis in diesem Apparat werden wir S. 166 zurückkommen.

Bei der außerordentlich langsamen Diffusion von Kolloiden, die sich bei den R. O. Herzogschen Versuchen bis über 2 Monate ausdehnte, ist für peinlichste Sterilität zu sorgen. Abgesehen von sterilen Gefäßen sind auch die Lösungen durch Sättigung und Überschichtung mit Toluol steril zu erhalten; Zusatz von  $\frac{1}{2}\%$  iger Fluornatriumlösung ist ebenfalls empfehlenswert. — Der Ort, an dem die Gefäße stehen, muß, wie gesagt, durchaus erschütterungsfrei sein; gerührte Wasserbäder sind daher nicht verwendbar, sondern Brutschränke; stehen diese nicht an erschütterungsfreiem Ort, so ist die Aufbewahrung im Keller vorzuziehen.

Diffusionsversuche sind äußerst diffizil, können aber, wie die Untersuchungen von R. O. Herzog und H. Kasarnowski\*) beweisen, einwandfreie Resultate geben. Die genannten Forscher stellten Diffusionskoeffizienten für Eiweiß und eine Anzahl Enzyme (s. S. 166 und S. 213) fest, woraus sich ergab, daß einheitliche Substanzen vorlagen. Andererseits konnten sie zeigen, daß Clupeinsulfat und Trypsin Gemische verschiedener Substanzen waren. Teils besaßen die verschiedenen Diffusionsschichten ungleiche Zusammensetzung (verschiedener Prozentgehalt an N beim Clupein), teils ergaben Produkte verschiedener Provenienz verschiedene Diffusionskoeffizienten (Trypsin).

**Diffusion in eine Gallerte.** Ähnlich wie eine Membran wirkt eine Gallerte. Jener gegenüber bietet sie den Vorteil, daß man ihre Dichte beliebig variieren kann, hat aber den Nachteil, daß man im allgemeinen nicht den reinen diffundierten Stoff, sondern diesen in Verbindung mit der Gallerte untersuchen muß, und daß sich Bindung oder Adsorption zwischen Gallerte und zu prüfendem Stoff, die sich durch Verminderung des Diffusionsweges bemerkbar machen, noch störender sind als bei jener.

Gegenüber der soeben beschriebenen Diffusion zwischen Flüssigkeiten bietet sie den erheblichen Vorteil, daß durch Strömungen oder fast unvermeidliche Erschütterungen während des Versuches oder der Probeentnahme keine Fehler auftreten können.

Man wird die Versuche im allgemeinen in folgender Weise anstellen: Man füllt Proberöhrchen bis zu einem Drittel oder zur Hälfte mit einer möglichst wässerigen Gallerte, gießt nach dem Erstarren die zu untersuchende Lösung darauf und bewahrt sie im Eisschrank ev. mit etwas Toluol überschichtet auf. Nach kürzerer oder längerer Zeit (Tage, Wochen, Monate) wird etwas in die Gallerte diffundiert sein. Man gießt nun die überstehende Flüssigkeit ab, wäscht mit einer geeigneten Flüssigkeit (Wasser, physiologischer Kochsalzlösung od. dgl.) nach und prüft nun mit Berücksichtigung der Zeit den Diffusionsweg. Als Gallerte wird man Gelatine (2—10% ig) oder Agar (1—2% ig) benutzen. — In vielen Fällen wird man durch den Augenschein (z. B. bei Farbstoffen, durch Indikator oder durch Fällungsreaktionen) erkennen, ob und wie weit etwas von der Außenflüssigkeit

eindiffundiert ist. So hat man z. B. die Gelatine mit roten Blutkörperchen gemischt und Tetanolysin darüberschichtet; an der Hämolyse wurde erkannt, wie weit das Tetanolysin eingedrungen war. — H. Bechhold\*<sup>2)</sup> mischte die Gallerte mit Kaninchenserum, das mit Ziegenserum vorbehandelt war, und gab darüber eine Lösung von Ziegenserum; das Auftreten eines weißlichen Ringes zeigte, wie weit das Präzipitin eingedrungen war.

Vorsichtsmaßregeln. Man arbeite mit absolut reiner Gelatine (Emulsionsgelatine) oder Agar, die man mehrere Tage in kaltem fließendem Wasser dialysiert, oder besser noch elektro-ultrafiltriert hat. Die käufliche Gelatine enthält außer sonstigen Unreinigkeiten meist schweflige Säure, mit der sie bei der Fabrikation gebleicht wurde. Durch genügend langes Dialysieren in fließendem Wasser kann man sie, nach vorheriger Neutralisation mit NaOH, davon fast vollkommen befreien. Man wiegt die trockene Gelatine ab, bindet sie in ein leinenes oder Mulltuch und legt das Ganze in einen Trog mit fließendem Wasser. Nach erfolgter Reinigung löst man die gequollene Gelatine möglichst sorgfältig von dem Tuch ab und bringt sie auf die Waage, um zu sehen, wieviel Wasser sie aufgenommen hat. Durch weitere Zugabe von Wasser oder durch Abdunsten bringt man die Gallerte auf die gewünschte Konzentration und filtriert im Heißwassertrichter. — Die so erzielte Genauigkeit wird im allgemeinen genügen. Für ganz exakte Untersuchungen muß man eine Gewichtsanalyse durch Trocknen einer abgewogenen Menge der feuchten Gelatine bei 105° C ausführen. Arbeitet man nicht mit rein wässrigen Lösungen, sondern z. B. mit Substanzen, die nur in physiologischer Kochsalzlösung haltbar sind (wollte man beispielsweise den Diffusionsweg einer Globulinlösung bestimmen), so muß auch die Gelatine bzw. der Agar einen entsprechenden Zusatz (in unserem Fall von Kochsalz) erhalten. — Da die Diffusionsversuche bei Kolloiden stets längere Zeit dauern, so müssen die Röhren mit paraffinierten Korken oder Gummipfropfen geschlossen werden.

Quantitative Untersuchungen lassen sich in solchen Fällen mit einem Maßstab ausführen, den man mit dem Nullpunkt an den Meniskus der Gallerte anlegt oder mittels eines Kathedometers. Vorteilhaft sind auch Röhren

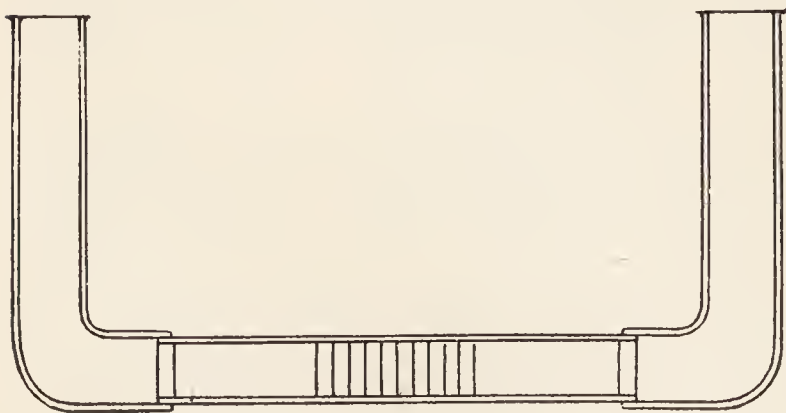


Abb. 17.  
Diffusionsröhrchen.

mit einer Skala, wie sie die Stoffel-N. Pringsheimsche\*) Anordnung (s. Abb. 17) besitzt. Das Skalenröhrchen wird mit Gallerte gefüllt; die Lösung wird in die Ansätze gegossen, die durch Schliff wasserdicht auf das Röhrchen passen. Für die Ausführung exakter Messungen gelten hier die gleichen Regeln wie für jede andere derartige physikalische Messung.

Ist die Eindiffusion in die Gallerte nicht mit einer für das Auge wahrnehmbaren Veränderung verbunden, so nimmt man die Gallerte aus dem Glas, indem man sie in heißem Wasser so lange erwärmt, bis der Rand gerade erweicht und bei Um-



kehren durch leichtes Aufstoßen der Gallertzylinder herausfällt. Diesen zerschneidet man an Hand eines Maßstabes in gleich große Scheibchen, welche man durch den chemischen, biologischen oder den Tierversuch auf den Gehalt an eindiffundierter Substanz untersucht. Auf diese Weise haben S. Arrhenius\*<sup>2)</sup> und Th. Madsen die Diffusionskonstanten von Diphtherietoxin und -antitoxin, sowie von Tetanolysin und Antitetanolysin bestimmt.

Um den Gelatinezylinder leicht aus der Röhre zu bekommen, kleiden H. Bechhold und J. Ziegler ein Reagenrohr in seinem Inneren so mit einer Hülse von Pergament-, Fettpapier, Pergamyn od. dgl. aus, daß das Papier unten verschlossen ist, seitlich sich eng an die Glaswand anschmiegt und oben etwa 1 cm über den Glasrand hervorragt. Die Papierhülse wird mit der Gelatine angefüllt, rasch erstarren gelassen und nach Beendigung des Diffusionsversuches mit der Papierhülse herausgezogen. Nach dem Aufwickeln des Papiere wird die Gelatinesäule zerschnitten.

Bei Farbstoffen ist die Diffusionsgrenze meist verschwommen. Herzog und Polotzky\*) teilen deshalb den herausgenommenen Gelatinezylinder in vier gleiche Teile, lösen in Wasser und bestimmen den Farbstoffgehalt kolorimetrisch.

R. Auerbach\*) empfiehlt zur Vermeidung des erwähnten Übelstandes die Entfernung einer auf die Anfangskonzentration des Farbstoffes bezogenen Konzentration vom Gelatinemeniskus aus zu messen. Dabei kann man einen Bruchteil der Anfangskonzentration (z. B.  $\frac{1}{10}$ ) als Bezugskonzentration wählen.

Es käme noch in Betracht, daß man nicht die Menge der in die Gallerte eindiffundierten Substanz bzw. deren Diffusionsweg bestimmt, sondern den Verlust der überstehenden Flüssigkeit an Substanz. Für Kolloidversuche dürfte dieser Weg kaum zu empfehlen sein, da bei dem minimalen Diffusionsvermögen von Kolloiden der Substanzverlust und die Fehlergrenzen sehr nahe beieinander liegen werden.

Die Versuche, welche Voigtländer anstellte, indem er Leimplatten in Lösungen legte und untersuchte, wieviel der gelösten Substanz eindrang, kommen für kolloides Material wohl kaum in Betracht.

Eine besondere Methode hat R. Liesegang\*<sup>4)</sup> ausgebildet. Er überzieht eine Platte mit einer Gallerte und setzt Tropfen einer Lösung auf, die nun kreisförmig diffundieren. Die Methode eignet sich besonders für qualitative Versuche. Ist die Gallerte mit einem Stoff imprägniert, der mit der eindiffundierenden Lösung Niederschläge bildet, so entstehen Strukturen, deren Form und Wachstum nach diesem Verfahren trefflich untersucht werden können. Statt der wässerigen Lösungen kann man auch Gallertfolien auf die Gelatineschicht legen.

Auch die Diffusion und der kapillare Aufstieg in Filterpapier (das ganz rein sein muß) kann unter Umständen wertvolle qualitative Auskunft geben.

### Die Dialyse.

Eine Apparatur, die noch in den meisten Lehrbüchern beschrieben und in vielen Unterrichtslaboratorien angewandt wird, ist die ursprünglich

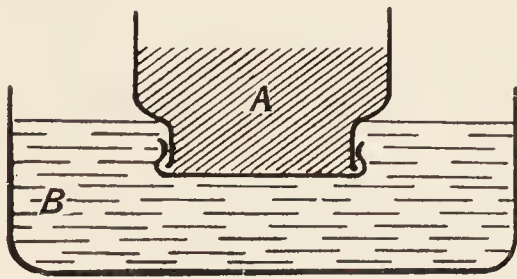


Abb. 18.  
Einfacher Dialysator.

von Graham angegebene. Ein weithalsiges Pulverglas A (Abb. 18), dessen Boden abgesprengt ist, wird am Hals mit einer entfetteten Schweins- oder Ochsenblase oder mit Pergamentpapier überbunden und das Ganze mit der Membran als Boden in ein Gefäß mit Wasser B<sup>1)</sup> gehängt. In die Flasche kommt die zu dialysierende Lösung.

**Vorsichtsmaßregeln.** Bevor man die Membran benutzt, prüfe man, ob sie sich mit Wasser benetzt. Insbesondere fette, tierische Membranen spüle man außen und innen 2—3mal mit frischem Äther aus. Man versichere sich, ob die Membran keine undichte Stelle hat, indem man eine gefärbte Lösung (z. B. mit einigen Tropfen kolloiden Silbers, Lackmus oder mit Hämoglobin gefärbtes Wasser) in A bringt, und einige Stunden hängen läßt, ohne in das äußere Gefäß Wasser zu gießen. An undichten Stellen — man beachte besonders den Rand, an dem die Membran verschnürt ist — drängen sich dann gefärbte Tropfen durch (man versichert sich, daß es wirklich die gefärbte Lösung und nicht etwa reines Wasser ist, indem man den Tropfen mit etwas Filtrierpapier aufsaugt).

Bei allen Dialysierversuchen kann der kolloide Charakter der Substanz dadurch vorgetäuscht werden, daß die Dialysiermembran sich mit dem zu untersuchenden Stoff verbindet oder ihn adsorbiert. Will man unter diesen Umständen die Frage beantworten, ob die zu untersuchende Lösung kolloide Stoffe enthält, so muß man bei möglichst kleiner Membran mit möglichst viel zu untersuchender Substanz arbeiten. Nimmt man zu wenig Substanz, so kann es passieren, daß alles von der Membran festgehalten wird und man (trotzdem die Substanz keinen kolloiden Charakter hat) im Dialysat nichts findet. Verwendet man aber so viel Untersuchungssubstanz, daß trotz einer ev. Adsorption durch die Membran im Dialysator noch reichlich Substanz übrigbleibt, so muß die Untersuchung der Außenflüssigkeit eine Entscheidung bringen.

In der Praxis wird der Grahamsche Dialysierapparat nicht mehr häufig angewandt. Vor allem hat er den Nachteil, daß die Fläche, an welcher dialysiert wird, eine kleine ist.

Man bemüht sich, möglichst große Flächen mit dem Außenwasser in Berührung zu bringen und benutzt als sog. „Schnelldialysatoren“ die im Handel befindlichen Pergamentschläuche und Kollodiumsäcke (vgl. auch S. 110).

Mit sog. Fischblasen (Condoms) habe ich sehr gute Erfahrungen gemacht, sie sind ein sehr dünnes, gleichmäßiges, elastisches Material, leider nur recht teuer. — Für die Dialyse großer Mengen sind Pergamentschläuche recht empfehlenswert, die in den verschiedensten Durchmessern und in jeder Länge zu haben sind. Die Aufhängung von Fischblasen erfolgt praktisch

<sup>1)</sup> Bei organischen Lösungsmitteln ist natürlich statt Wasser Alkohol, Benzol usw. zu verwenden und die Membran vorher mit diesen Flüssigkeiten zu tränken.

derart, daß man sie oben zwischen zwei Glasstäbe preßt (s. Abb. 19), die durch zwei Gummiringe (von einem Gasschlauch abgeschnitten) zusammengehalten werden. Die Glasstäbe legt man über ein schmales, hohes Glas, in welches das Wasser kommt. Die Aufhängung von Pergamentschläuchen erfolgt in analoger Weise. Um einen Verschuß der einen Seite des Schlauches zu vermeiden, hängt man ihn U-förmig auf, so daß also die beiden offenen Seiten oben zwischen die Glasstäbe gepreßt werden.

Vorsichtsmaßregeln. Fischblasen entfettet man mit Äther. Beim Füllen und Aufhängen streiche man die Luft vollkommen aus, bevor man einklemmt, da sonst beim Eindialysieren von Wasser ein erheblicher Druck entstehen kann, der die Membran zum Platzen bringt. Alles auf S. 108 Gesagte (Adsorption usw.) ist auch hier zu beachten.

Ausgezeichnete Dialysiermembranen kann man sich aus Kollodium oder Eisessigkollodium herstellen. Sie bieten den großen Vorteil, daß man sie in jeder Größe, Form und Durchlässigkeit seinen Zwecken anpassen kann und daß sie sterilisierbar sind.

An einem Beispiel wollen wir die Herstellung einer solchen Membran erläutern. Man taucht ein Reagensglas in Kollodium, zieht heraus, läßt unter drehender Bewegung abtropfen und oberflächlich trocknen, taucht dann das Ganze rasch in Wasser. Nach kurzer Zeit macht man mit dem Messer einen Schnitt rings um die Peripherie des Glases in der Höhe, welche der gewünschten Länge der Membran entspricht, und wird es mit einiger

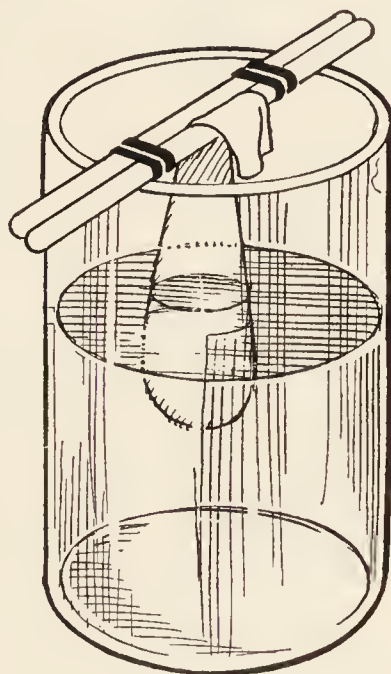


Abb. 19.  
Fischblase als Dialysator.



Abb. 20.  
Röhre zur Herstellung von Kollodiumsäcken (nach G. Malfitano).

Übung leicht fertig bringen, die Membran vom Glas abzuziehen. Man kann die Membran auch im Innern des Reagensglases erzeugen, indem man das Glas mit Kollodium oder Eisessigkollodium ausspült und dann mit Wasser füllt. Analog lassen sich kugelige Membranen oder zylinderförmige von 30—40 cm Höhe und 10 cm Durchmesser herstellen (s. Abb. 25). Durch Bindfaden oder Kollodium kann man solche Säcke wasserdicht an einem Glashals befestigen. Man hebt die Membranen am besten in Wasser auf, dem man etwas Chloroform zur Verhinderung der Schimmelbildung zusetzt.

G. Malfitano benutzt zur Herstellung seiner Kollodiumsäcke Glasröhrchen von nebenstehend abgebildeter Gestalt, die er zum gleichmäßigen Trocknen an einen Motor gespannt rotieren läßt. Der kugelige Wulst hat den Zweck, ein leichtes Umklappen des Randes (s. Abb. 20) zu erzielen. Nachdem

rund um den Durchmesser der Kugel die Kollodiumhaut durch einen Messerschnitt losgetrennt ist ( $\rightarrow$ ), wird sie vorsichtig vom Glas abgelöst, umgeklappt und gewissermaßen die Haut über die Ohren gezogen, so daß das Innere nach außen kommt, oder man klappt die Ränder über ein größeres Glasrohr, aus dem man die Luft saugt; dadurch löst sich die Haut von dem Kugelrohr.

Auch aus Schilf gewonnene Säckchen werden von Biologen häufig zur Dialyse benutzt. Sie sind sehr zart und sterilisierbar, eignen sich aber nur für kleine Flüssigkeitsmengen.

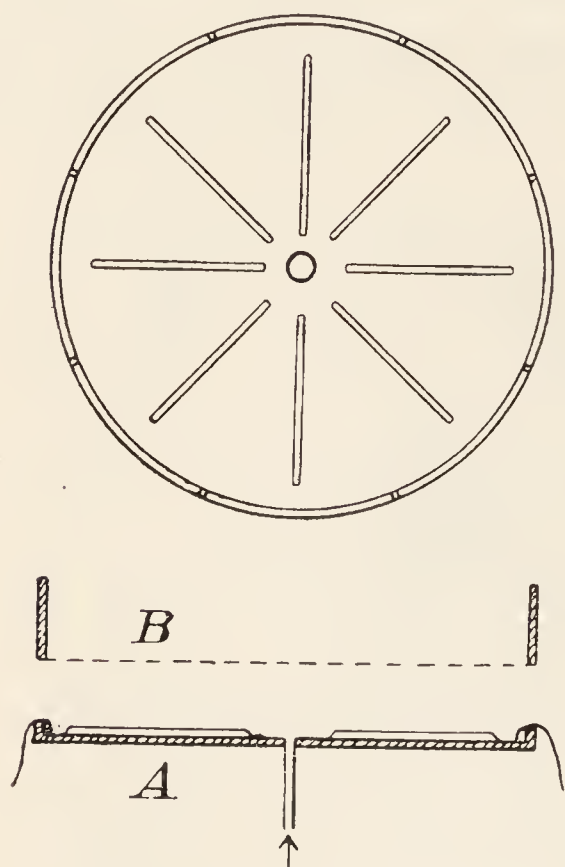


Abb. 21.  
Sterndialysator  
(nach R. Zsigmondy).

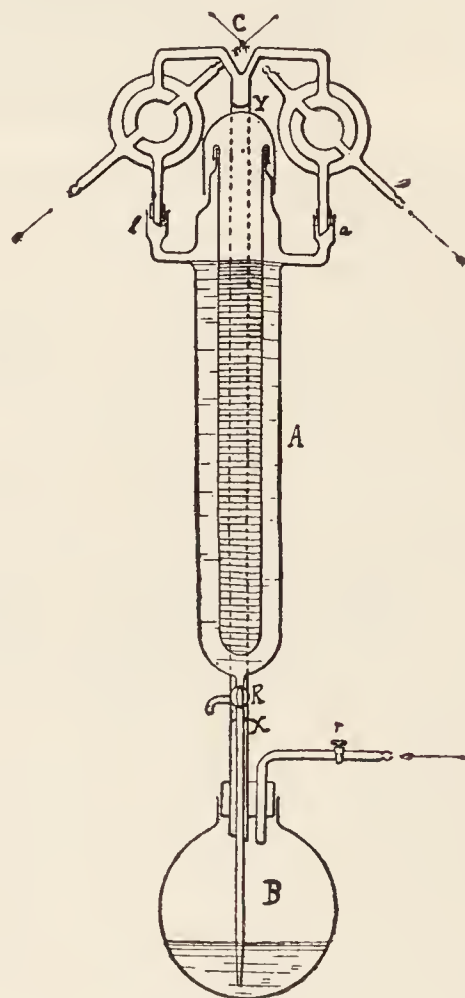


Abb. 22.  
Apparat zur kontinuierlichen  
Dialyse  
(nach Kopaczewski).

Diffusionshülsen bringt die Firma Schleicher & Schüll (Düren) in den Handel. Es sind röhrenförmige, unten geschlossene, ziemlich feste Hülsen, wohl aus Pergamentpapier, die ihre Form behalten und für bestimmte Zwecke gute Dienste leisten.

Als Schnelldialysatoren bezeichnet man Dialysiervorrichtungen, bei denen durch große Oberfläche der Membran, rasche Wasserbewegung und ev. Rührvorrichtung für beschleunigte Dialyse Sorge getragen wird.

In diese Gruppe gehört R. Zsigmondys\*<sup>3)</sup> „Sterndialysator“<sup>1)</sup>. Der Hartgummiring B (s. Abb. 21) ist mit einer Membran (Kollodium, Pergament od. dgl.) überzogen und sitzt auf einem Teller A auf, der sternförmig Leisten

<sup>1)</sup> Zu beziehen bei Robert Mittelbach, Göttingen.

trägt. Durch die mittlere Bohrung des Tellers fließt das Wasser und bestreicht die Dialysierfläche des Dialysators A.

Gutbier\*), Huber und Schieber haben einen Schnelldialysator konstruiert, der sich durch einfache Laboratoriumsmittel überall herstellen läßt und sehr gut arbeitet. Als Dialysator dient eine becherglasförmige Dialysierhülse, die man sich herstellt, indem man auf den Boden eines umgestülpten Becherglases ein Stück eingeweichtes Pergamentpapier legt und es durch Falten der Wand des Becherglases anpaßt. Zieht man letzteres heraus, so hat man einen Sack, den man durch Bindfaden über einem mit Rille versehenen Holzring befestigt. Den mit der zu dialysierenden Flüssigkeit gefüllten Sack taucht man in ein größeres Becherglas od. dgl., in dem man das Wasser erneuert. — Durch eine zweite Rille im Ring kann man den Sack vermittlems Motor in Drehung versetzen oder man kann den Inhalt des Sackes rühren. Auch läßt sich die Dialyse durch Erwärmung des äußeren Wassers beschleunigen. — Will man ein Übriges tun, so kann man den Sack noch durch Draht oder Glasgerüst versteifen.

Ein Apparat zur kontinuierlichen Dialyse, der auch die Gewinnung eines konzentrierten Dialysates gestattet, wurde von Kopaczewski\*<sup>1)</sup> konstruiert<sup>1)</sup> (Abb. 22). Ihm ist der Gedanke des Soxhlet'schen Extraktionsapparates zugrunde gelegt. In der mit Wasser gefüllten Röhre A befindet sich ein Kollodiumsack, dessen Herstellung wir S. 109 und 110 beschrieben. Das Dialysat aus dem Kollodiumsack kann entweder durch den Hahn R entleert oder tropfenweise bzw. auf einmal in das Gefäß B gelangen. Erhitzt man B, so verdunstet das Wasser, gelangt in die beiden Kühler und tropft von da aus durch a und b wieder in das Rohr, in welchem der Kollodiumsack hängt. Da bei biologischen Flüssigkeiten die Temperatur unter 50° C bleiben muß, so wird unter vermindertem Luftdruck erhitzt. Zur Evakuierung dient der seitliche Ansatz mit dem Hahn R. — In dem Gefäß B erhält man schließlich ein konzentriertes Dialysat.

Eine Beschleunigung der Dialyse erzielt Thoms\*), indem er die zu dialysierende Flüssigkeit und die Außenflüssigkeit durch eine Membran getrennt in einem Gefäße unterbringt, welches während der Dialyse dauernd gedreht wird.

Die Dialyse wird bedeutend beschleunigt, wenn man die zu dialysierende Flüssigkeit bewegt. Bei nicht schäumenden Lösungen empfiehlt es sich, den Dialysatorinhalt zu rühren. — F. Hofmeister befestigt sämtliche Dialysierschläuche an einer gemeinsamen Stange, die er durch eine Turbine ruckweise hebt und senkt. — R. Kohler bringt Fischblasen in eine weithalsige Flasche, verschließt sie mit Gummipfropfen und Gummikappe und

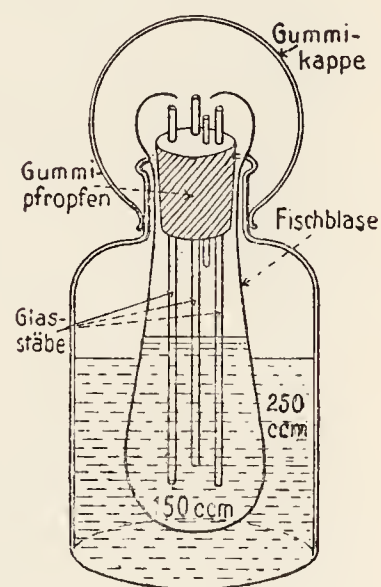


Abb. 23.  
Schütteldialysator  
(nach Kohler).

<sup>1)</sup> Der Apparat war käuflich bei Poulain frères, Paris 122, Boulevard St-Germain.

bringt das Ganze in einen Schüttelapparat. Damit sich die Fischblase nicht unter Umständen den Hals abdreht, sind, wie aus Abb. 23 ersichtlich, einige Glasstäbe eingelassen.

Eine wesentliche Verbesserung des Prinzips der Dialyse, ein Mittel ding zwischen Dialyse und Ultrafiltration, verdanken wir G. Wegelin\*<sup>2</sup>). Sein Apparat, den er Perkulator nennt (Abb. 24), besteht aus einem um-

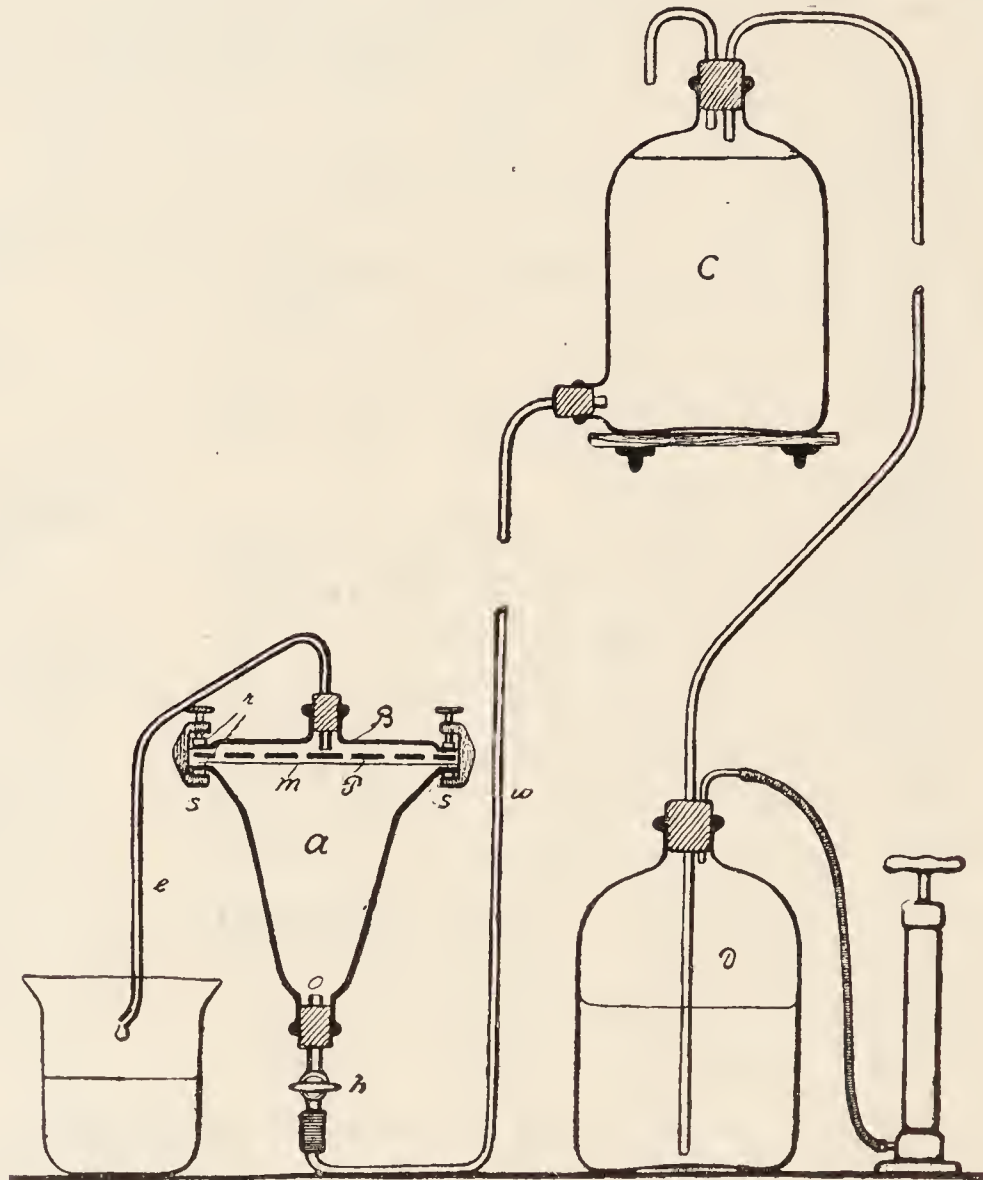


Abb. 24.  
Perkulator (nach G. Wegelin).

gedrehten Trichter a, in dem sich die zu reinigende kolloide Lösung befindet. Der Trichter ist an seinem oberen Ende in geeigneter Weise durch einen Ultrafilter verschlossen. Aus dem Gefäß c wird Waschflüssigkeit durch den Trichter von unten nach oben gedrückt, die durch das Rohr e abfließt, während das Kolloid vom Ultrafilter zurückgehalten wird.

### Ultrafiltration.

Ultrafiltration nennt man nach H. Bechhold\*<sup>8</sup>) die Filtration durch Gallertfilter. Sie dient zur Trennung der Kolloidlösungen von Kristalloiden, sowie zur Scheidung von Kolloidgemischen verschiedener Teilchengröße.

Bei Kenntnis der Porengröße der Ultrafilter gibt die Ultrafiltration Auskunft über die Teilchengröße der untersuchten Kolloide.

**Die Imprägnierlösung.** Zur Ultrafiltration kann man zwar auch sackartige Membranen benutzen, deren Herstellung für Diffusionsversuche S. 109 u. ff. beschrieben wurde (ihre Montierung zeigt Abb. 25). Ihre Leistung ist nur gering; auch halten sie nur geringen Druck aus, so daß ihre Anwendbarkeit sehr beschränkt ist.

Im allgemeinen wird man eine Unterlage benutzen, die man mit einer geeigneten Lösung imprägniert oder überdeckt.

Als Imprägnierlösung kommt hauptsächlich in Betracht: Lösung von Kollodiumwolle in Äther-Alkohol (Kollodium). Dies ist eine meist 4%ige Lösung, welche sehr dichte Filter gibt. Durch Verdünnen mit Äther-Alkohol kann man die Dichte herabsetzen. — A. Schoep\*) hat durch Zusatz von Glyzerin und Rizinusöl die Durchlässigkeit der Membranen erhöht.

Als beste Imprägnierlösung erwies sich mir eine solche von Kollodiumwolle in Eisessig (Eisessig-Kollodium), der 25% Kaliumkarbonat (bezogen auf das Gewicht der verwendeten Kollodiumwolle) zugesetzt sind<sup>1)</sup>. Sie zeichnet sich durch ihre nur geringe Kontraktion beim Gelatinieren aus. —

Da H. Bechhold\*<sup>4)</sup> fand, daß die Dichte der

Ultrafilter abhängig ist von der Konzentration der zur Herstellung benutzten Gallerte, so ist die Möglichkeit geboten, durch Verdünnen der Imprägnierlösung Filter von verschiedener Porenweite

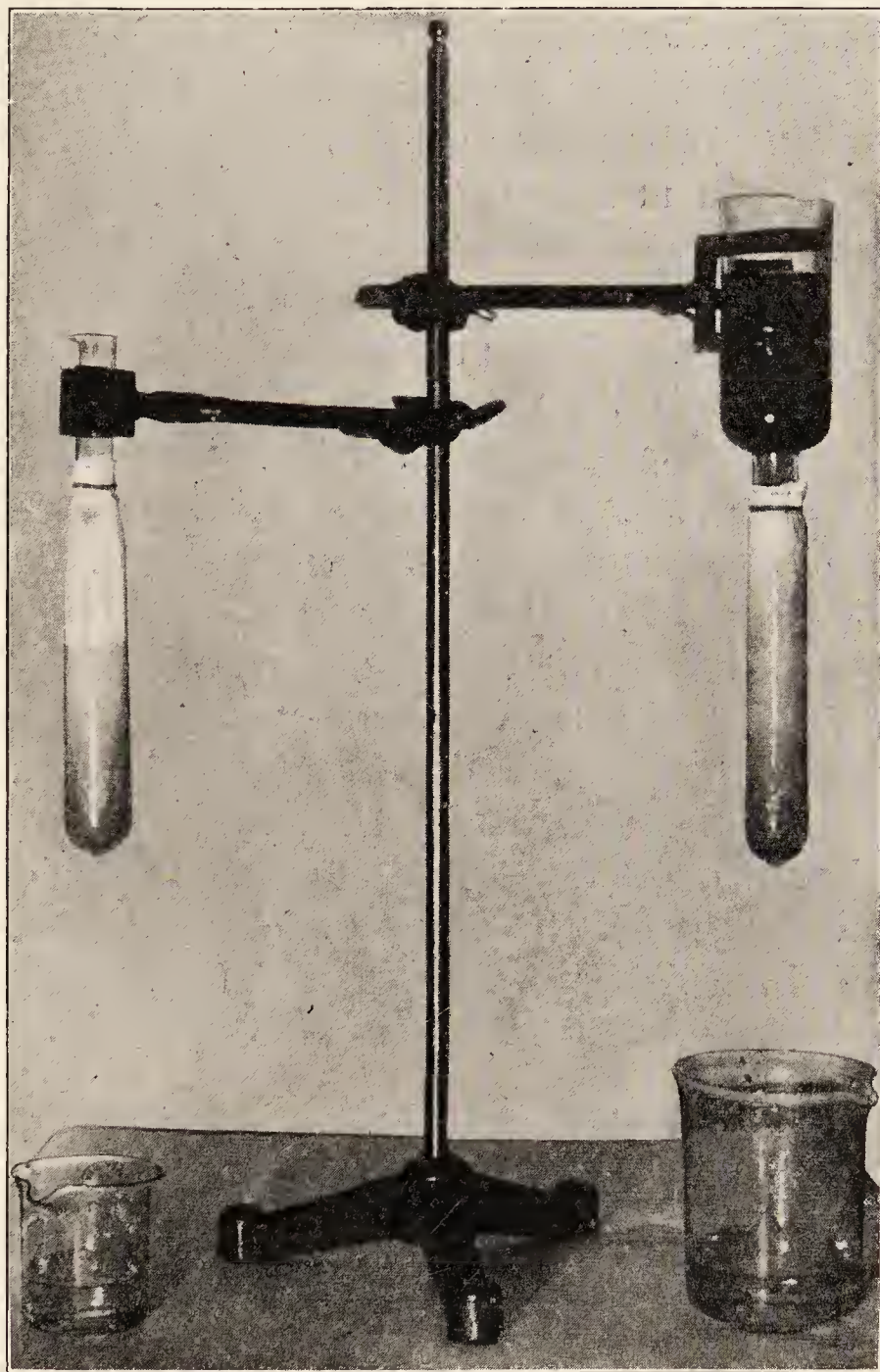


Abb. 25.

Kollodiumsäcke (nach A. Schoep).

<sup>1)</sup> Die Chemische Fabrik auf Aktien (vorm. Schering), Berlin N, Müllerstraße, liefert Lösungen mit 10% Kollodiumwolle und 2½% Kalium carbonic.

herzustellen. — In dem vorliegenden Fall verdünnt man mit Eisessig<sup>1)</sup>.

Werden die mit der Eisessigkollodiumschicht überzogenen Schichten in Wasser koaguliert, so erhält man dichte Filter. Durch Koagulation in verdünnter Essigsäure erhält man weiterporige Filter, deren größere oder geringere Porosität von der höheren oder geringeren Konzentration der zur Koagulation benutzten Essigsäure abhängt (Bechhold\*) und Silbereisen).

Durch Denitrieren der Nitrozellulosemembran mittels Schwefelammonlösung kann man, entsprechend einem Vorschlag von H. Karplus, das Ultrafilter in ein Zellulosefilter überführen, dessen Poren sich als etwas größer erweisen, wie die des ursprünglichen Filters.

In gewissen Fällen, in denen Lösungen von Zellstoffestern ungeeignet sind, kann man Gelatine verwenden. Die Imprägnierung erfolgt dann in der Wärme; die Härtung der an der Luft koagulierten Filter wird in einer 2—4%igen, durch Eis gekühlten Formaldehydlösung vorgenommen, in der man sie einige Zeit im Eisschrank stehen läßt.

Sollen nicht wässrige Lösungen (z. B. in Benzol, Äther usw.) ultrafiltriert werden, so kann man das Wasser sukzessive durch das Lösungsmittel verdrängen. (Man verdrängt z. B. erst das Wasser durch Azeton, dies dann durch Benzol usf.) — Bechhold\*) und V. Szidon fanden jedoch, daß man auch direkt Ultrafilter für organische Flüssigkeiten herstellen kann. — Sie verwenden Kollodiumlösung in Äther-Alkohol und koagulieren in Benzol oder Toluol. Durch vorherige Verdünnung mit Äther kann man auch hier die Dichte der Ultrafilter abstimmen.

**Die Imprägnierung.** H. Bechhold\*<sup>4)</sup> verwendete ursprünglich als Ultrafilter flache Scheiben aus Filterpapier, die mit einer Gallerte imprägniert waren<sup>2)</sup>. Durch diese Papierunterlage gewinnen die Filter eine große Festigkeit und können im Bechholdschen Ultrafiltrationsapparat unter Umständen Drucke von 20 Atmosphären und mehr aushalten<sup>3)</sup>.

Nun hat sich gezeigt, daß bei Verwendung der neuen Ultrafiltergeräte nach Bechhold-König sämtliche anorganischen Kolloide, sowie die meisten organischen (Albumin, Hämoglobin usw.) an der Wasserstrahlpumpe von ihrem Lösungsmittel durch Ultrafiltration getrennt werden

<sup>1)</sup> Frisch verdünnte Lösungen verändern sich mit der Zeit und werden weiterporig. Es empfiehlt sich daher, eine frisch mit Eisessig verdünnte Lösung zu stabilisieren, indem man sie 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden lang auf 90° bis 98° erwärmt.

<sup>2)</sup> Schleicher u. Schüll in Düren versenden Bechholdsche Ultrafilter in Packungen von 10 Stück (Durchmesser 9 cm) in Aluminiumdosen, die mit Wasser gefüllt und durch Gummiring verschlossen sind. Die Firma führt sechs Sorten von verschiedener Dichte auf Lager.

<sup>3)</sup> Der Bechholdsche Hochdruck-Ultrafiltrationsapparat ist zu beziehen bei den „Vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf“ Berlin, Scharnhorststraße. Ebenso der Trog zur Imprägnierung der Filterpapierscheiben.



können. Die Verwendung des ursprünglichen Bechhold'schen Hochdruck-Ultrafiltrationsapparates kann man daher beschränken auf feindisperse Abbauprodukte von Proteinen usw. — Die Beschreibung des Apparates und seiner Anwendung ist in der Originalpublikation von Bechhold (Zeitschr. f. physikal. Chemie, **60**, 257 u. ff.) und in Abderhalden, Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden nachzulesen. An dieser Stelle wollen wir uns darauf beschränken, die einfachste und heute gebräuchlichste Methode zu beschreiben:

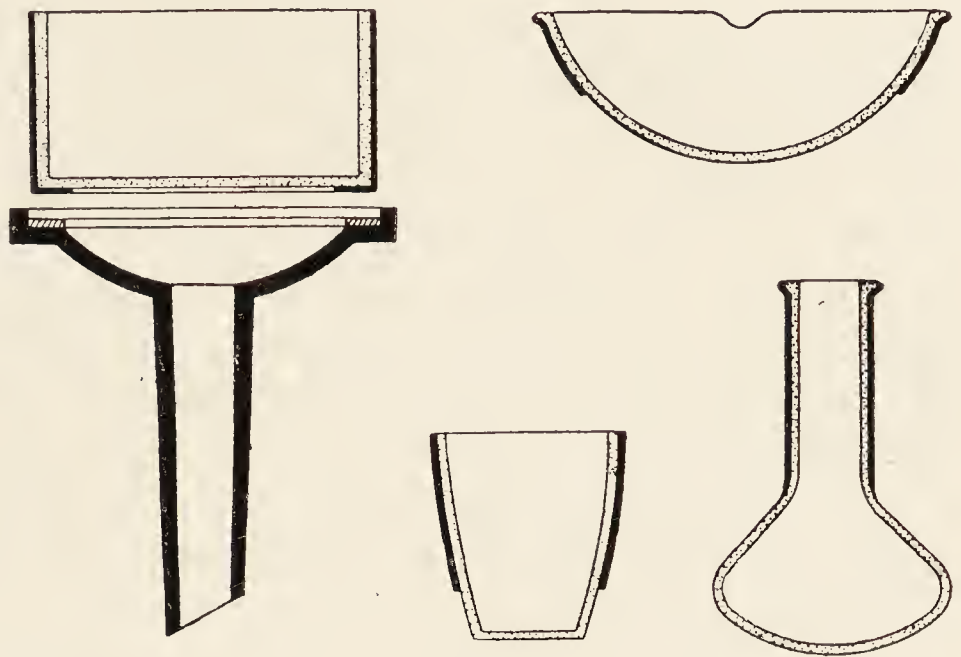


Abb. 26.  
Verschiedene Formen Bechhold-Königscher Ultrafiltergeräte.

Die Bechhold-Königschen Ultrafiltergeräte bestehen aus einer porösen Porzellanerde, die in ihren Formen den üblichen im Laboratorium angewandten Porzellangeräten entsprechen. Man kann Tiegel, Schalen, Zylinderschalen (Nutschen), Ballonfilter (Form der Pukallfilter) und Nierenfilter beziehen. Sie sind innen und auf der Filtratseite unglasiert und werden an der Wasserstrahlpumpe verwendet, wie Goochtiegel, Nutschen u. dgl.<sup>1)</sup>.

Zur Ultrafiltration sind dieselben mit einer Ultrafilterschicht zu überziehen (vgl. Bechhold\*) und Gutlohn). — Dies sei hier an einem praktischen Beispiel erläutert: Ein Tiegel nach Bechhold-

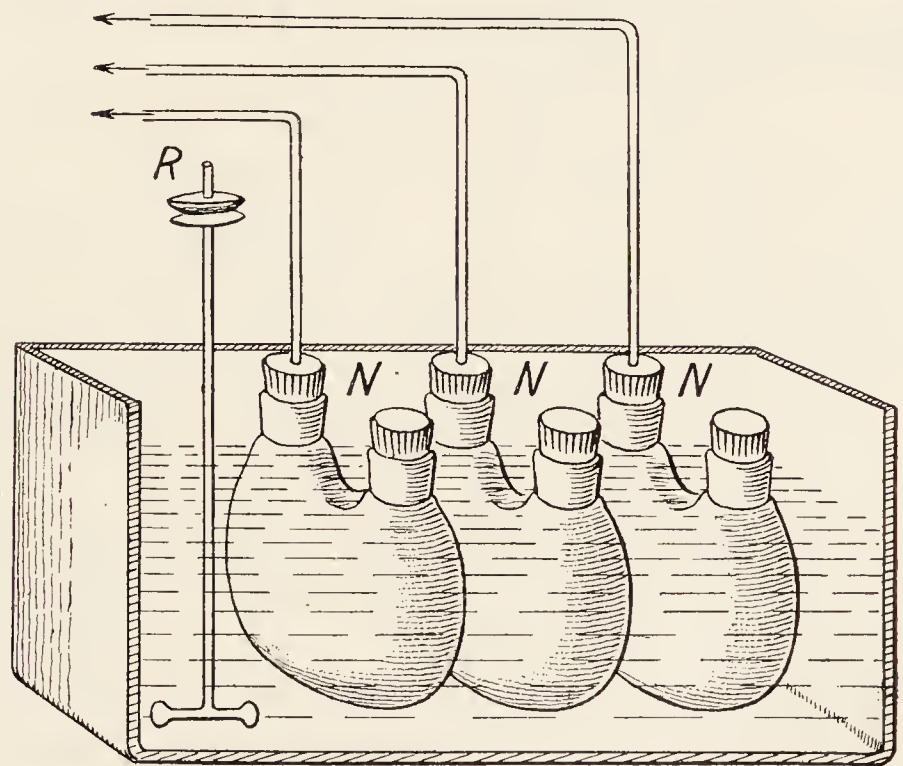


Abb. 27.  
Batterie von 3 Nierenfiltern (N) für Ultrafiltration. — R Rührer. Entsprechende Nierenfilter dienen auch der Elektro-Ultrafiltration.

<sup>1)</sup> Zu beziehen von der Staatl. Porzellanmanufaktur Berlin NW, Wegelystraße. — Diese liefert auch genaue Gebrauchsanweisung.

König (Form der Goochtiegel) wird zu diesem Zwecke auf die Tulpe einer Wasserstrahlpumpe aufgesetzt, wobei für gute Gummidichtung Sorge zu tragen ist. Nun füllt man den Tiegel zur Hälfte mit Wasser, saugt ab, bis alles Wasser filtriert ist; dann füllt man den Tiegel bis zum Rand mit der Imprägnierlösung und saugt eine halbe Minute lang an. Nun stellt man die Wasserstrahlpumpe ab, läßt Luft ein und hebt den Tiegel ab. Unter drehender Bewegung gießt man den Tiegelinhalt aus, bis sich nur noch wenige Tropfen loslösen. Dann taucht man, zwecks Koagulation der Imprägnierlösung, den Tiegel rasch in Wasser, das man zuweilen wechselt. — Die Entsäuerung der Membran kann man beschleunigen, indem man schwach ammoniakhaltiges Wasser durchsaugt. Verwendet man zur Koagulation 63%ige, 73%ige oder 83%ige Essigsäure, so erhält man Ultrafilter von erheblich höherer Porosität.

Analog wie die Tiegel werden auch die Schalen, Nutschen usw. imprägniert. Die Imprägnation der Ballonfilter und Nierenfilter erfolgt auf der Außenfläche, indem man sie in ein Gefäß mit der Imprägnierlösung taucht und von außen nach innen filtriert. Mit Ballon- oder Nierenfiltern kann man auch eisgekühlte, sowie heiße Lösungen auf dem Wasserbad oder der direkten Flamme ultrafiltrieren.

Um Albumin oder Hämoglobin aus einer Lösung zurückzuhalten, braucht man beispielsweise ein 7%iges in Wasser koaguliertes Ultrafilter, für Kollargol ein 4%iges.

In gleicher Weise erfolgt Imprägnierung und Koagulation von Ultrafiltern für organische Lösungsmittel. — Um z. B. aus einer Lösung von Benzopurpurin oder Viktoriablau in Benzol den gesamten Farbstoff zurückzuhalten, braucht man eine 2%ige Äther-Kollodiumlösung, koaguliert in Toluol.

Diese Ultrafiltergeräte können mit der Ultrafiltermembran sterilisiert werden; sie gestatten sowohl quantitatives Arbeiten, da man sie glühen kann, als auch präparatives Arbeiten, da sie in den verschiedensten Größen vorrätig sind. — Ihre Reinigung erfolgt durch Abbrennen der Ultrafilterschicht und vor- oder nachherige Reinigung, wie die jedes anderen Porzellangerätes. — Ist das Gerät mit schwer verbrennbaren organischen Substanzen vollgesaugt, so legt man es in Chrom-Schwefelsäure.

Zsigmondy und Bachmann haben trockene Filter hergestellt, welche von der Firma Dr. Kratz & Co., Göttingen, unter dem Namen Membranfilter, Ultrafeinfilter und Cellafilter in den Handel kommen. Dieselben haben den Vorzug einer sehr glatten Oberfläche und eignen sich gut für quantitatives Arbeiten insbesondere mit gröber dispersen Kolloiden; sie werden, in besondere Trichter eingespannt, an der Wasserluftpumpe benutzt. Für feiner disperse Lösungen (Albumin usw.) ist ihre Filtrationsgeschwindigkeit etwas gering.

Wo. Ostwald stellt Ultrafilter in folgender Weise her: Gehärtete Filter werden mit warmem Wasser angefeuchtet und mit einer 4%igen

Kollodiumlösung ausgegossen. Durch die Verdunstung des Äthers entsteht eine schwammige Schicht, die man etwas eintrocknen läßt. Über diese gießt man ein zweites Mal Kollodium, läßt abtropfen und koaguliert dann in Wasser. Für orientierende Versuche sind diese Filter recht geeignet. Ihre Filtrationsgeschwindigkeit ist naturgemäß eine geringe.

Recht zweckmäßig lassen sich nach H. Rheinboldt statt der Filter Nutschenbecher oder Goochtiegeleinsätze in der beschriebenen Weise imprägnieren.

### Elektrodialyse und Elektro-Ultrafiltration.

Will man aus einer kolloiden Lösung die Elektrolyte entfernen, so kann man den Vorgang der Dialyse bedeutend beschleunigen, indem man den Dialysierschlauch zwischen zwei Elektroden bringt. Durch die Potential-Differenz erhalten die Ionen eine Beschleunigung, werden an den Elektroden entladen und mit dem Waschwasser entfernt. Diese von Morse

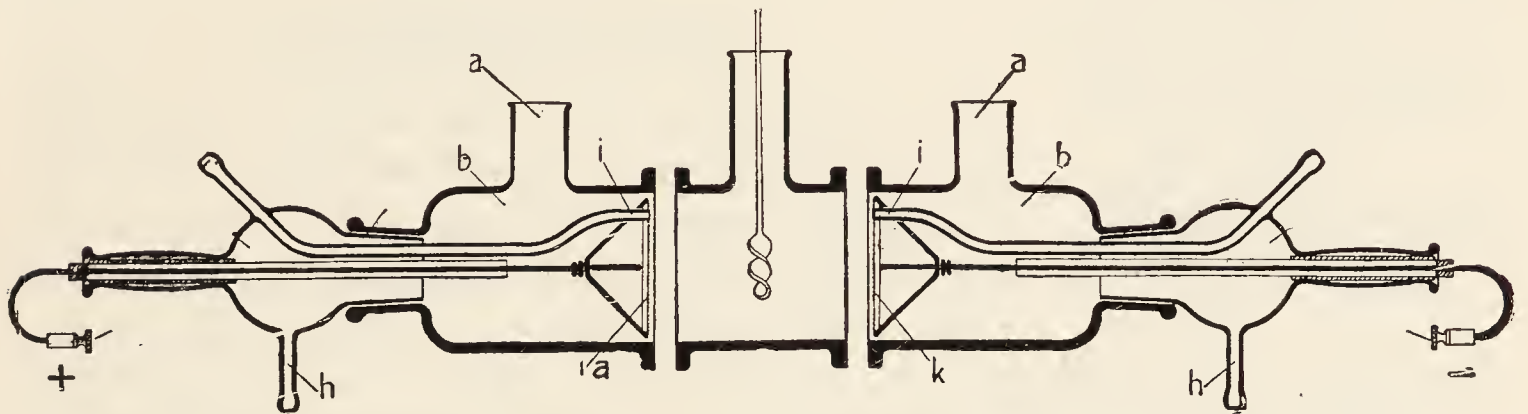


Abb. 28.

Elektrodialysator nach W. Pauli. Die Mittelzelle mit Rührer enthält die zu entsalzende Lösung. In den beiden Seitenzellen *bb* mit den Öffnungen *aa* befinden sich Anode *a* und Kathode *k*. — Durch Wasserzulauf und Ablauf *hi* werden die Elektrolysenprodukte weggeführt.

und Pierce, Ch. Dhéré\*) und Graf Schwerin\*) eingeführte Methode der „Elektrodialyse“ wird von W. Pauli\*<sup>11)</sup> in einer Apparatur ausgeführt, von der Abb. 28 ein Bild gibt. Er arbeitet mit sehr schwachen Strömen, um die Bethe-Toropoffsche Reaktionsstörung (vgl. S. 88) zu vermeiden, sonst wird die Flüssigkeit (z. B. Serum) innerhalb der Dialysierzelle sauer.

Einen Fortschritt bedeutet die Anordnung von O. Ruppel\*) und seinen Mitarbeitern, die auf der Kathodenseite Pergamentpapiermembran, auf der Anodenseite chromierte Gelatinemembran verwenden. Dieser Anordnung noch überlegen ist die von G. Ettisch\*) und W. Ewig, welche auf der Kathodenseite Pergament, auf der Anodenseite eine Albumin-Kollodiummembran verwenden.

Auch der Überführungsapparat von Bechhold (vgl. S. 138) hat sich für Elektrodialyse sehr bewährt.

Ein sehr einfacher und praktischer Elektrodialysierapparat ist der von L. Reiner (Abb. 29): ein engerer Kollodiumsack taucht in einen weiteren; zwischen beiden befindet sich die zu behandelnde Lösung. Das Ganze

steht in einem Gefäß B mit Wasser. Die Platinanode P taucht in den inneren Kollodiumsack, die Kupferkathode K befindet sich unter dem Boden des äußeren Sackes. Wasserspülung HH, Rührer R usw. sorgen für die erforderliche Wegführung der Elektrolyseprodukte. — Auf dem gleichen Prinzip beruht eine Apparatur von Tot mit sehr geringem Abstand zwischen den beiden Membranen, so daß 1 ccm Flüssigkeit elektrodialysiert werden kann. Der äußere Sack paßt in ein Zentrifugenglas, so daß ausgeschiedene Niederschläge in dem Dialysiersack auszentrifugiert werden können.

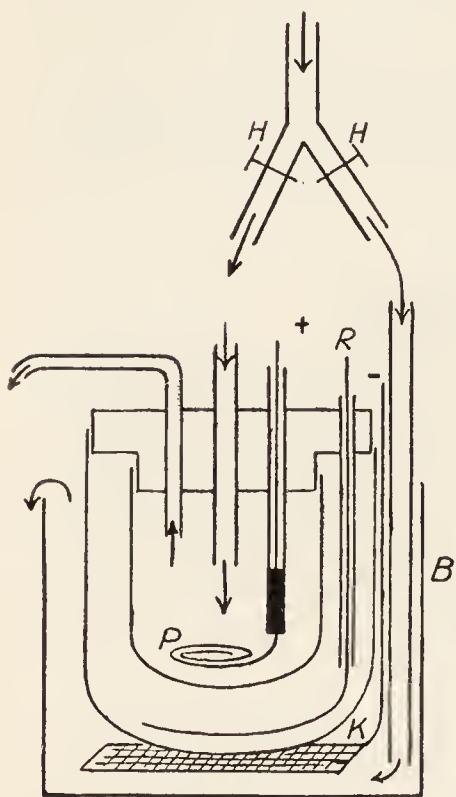


Abb. 29.  
Elektrodialysierapparat  
nach L. Reiner.

### Elektro-Ultrafiltration.

Vermittels der Elektrodialyse lassen sich lediglich die Elektrolyte rascher entfernen. Mit den Bechhold-Königschen Ultrafiltergeräten kann man Elektrodialysen ausführen, wenn es sich nur um die Entfernung von Elektrolyten handelt; man kann aber auch durch Elektro-Ultrafiltration alle Kristalloide auf denkbar rascheste Weise entfernen. Die beiden Methoden sind erstmalig von H. Bechhold\*) und A. Rosenberg beschrieben.

Eine Anordnung für Elektro-Ultrafiltration ergibt sich aus Abb. 30. Die Zylinderschale C, ein Ultrafiltergerät nach Bechhold-König, besitzt auf der Unterseite (Filtratseite) ein aufgebranntes Netz von Platinstrichen<sup>1)</sup>, die mit der einen Elektrode  $E_1$  verbunden werden. Die Innenseite der Schale wird mit einer Ultrafilterschicht überzogen. Die Schale, in welche die zu behandelnde Lösung (z. B. Serum) kommt, sitzt mittels des Trichterstücks T auf der Saugflasche S. — In die Flüssigkeit der Schale taucht ein kleines Ballonfilter B, welches außen mit einer Ultrafilterschicht überzogen wird und innen eine Platinbemalung besitzt, die mit der anderen Elektrode E in Verbindung steht. Auch das Ballonfilter hängt durch S an der Saugpumpe. —

Schaltet man nun den Strom ein und saugt, so werden die Elektrolysenprodukte nach beiden Seiten weggesaugt. Bei den meisten Membranen wandert Flüssigkeit in der Richtung von der Anode nach der Kathode. Es bestünde somit, ebenso wie bei der Elektrodialyse, die Gefahr, daß saure

<sup>1)</sup> Diese Geräte sind zu beziehen bei der Staatl. Porzellanmanufaktur, Berlin NW, Wegelystr. 1, unter dem Namen „Geräte nach Bechhold-König für Elektro-Ultrafiltration“.

Elektrolysenprodukte von der Anode nach dem Mittelraum geführt werden. Dem begegnet man bei der Elektro-Ultrafiltration dadurch, daß man die anodische Saugfläche größer wählt, als die kathodische; bei der vorbeschriebenen Apparatur, indem man den Zylindertiegel mit der Anode, das Ballonfilter mit der Kathode verbindet.

Eine andere Anordnung besteht in der Verwendung zweier Ballonfilter, die innen Platinbemalung besitzen und in ein Gefäß (Becherglas) mit der zu behandelnden Flüssigkeit tauchen. Zur Aufrechterhaltung der Neutralität verwendet man ein größeres Ballon-Elektro-Ultrafilter für die Anode, ein kleineres für die Kathode.

Zur Elektro-Ultrafiltration großer Flüssigkeitsmengen haben sich die Elektro-Nierenfilter bewährt (Abb. 27). Die Stromzuführung erfolgt durch die eine Öffnung, das Saugrohr wird durch die andere Öffnung geführt. Die Nierenfilter sind wie in der vorher beschriebenen Anordnung von außen mit einer Ultrafilterschicht überzogen. Zur Aufrechterhaltung der Neutralität werden z. B. die beiden äußeren mit der Anode, die mittlere mit der Kathode verbunden. Eine Batterie läßt sich aus beliebig vielen Filterelementen zusammenstellen.

Da man die Saugwirkung in der Richtung beider Elektroden beliebig regulieren kann, ist man in der Lage, vor der vollständigen Entfernung der Elektrolyte der zu behandelnden Lösung jede gewünschte Reaktion zu geben (neutral, sauer, alkalisch). Die Konzentration der zu behandelnden kolloiden Lösung kann man beliebig halten. Außer den Elektrolyten kann man auch alle anderen Kristalloide durch Ultrafiltration auswaschen. (Vgl. Bechhold\*) und Rosenberg, Freundlich\*) und Farmer, Loeb, E. Heymann\*), Pauli\*<sup>11</sup>), Prausnitz, L. Reiner, Ruppel\*.)

**Die Eichung des Ultrafilters.** In vielen Fällen ist es wertvoll, einen Maßstab für die Porosität des Ultrafilters zu besitzen, da sich hieraus Rückschlüsse auf die Teilchengröße der untersuchten Kolloide ergeben. Hierzu eignen sich folgende Methoden, welche Bechhold \*<sup>4 u. 6</sup>) angegeben hat:

1. Testmethode. Man stellt sich Testlösungen verschiedener Teilchengröße (Hämoglobin, Kollargol usw.) her und sieht zu, welche Lösung das in Frage kommende Filter durchläßt oder nicht.

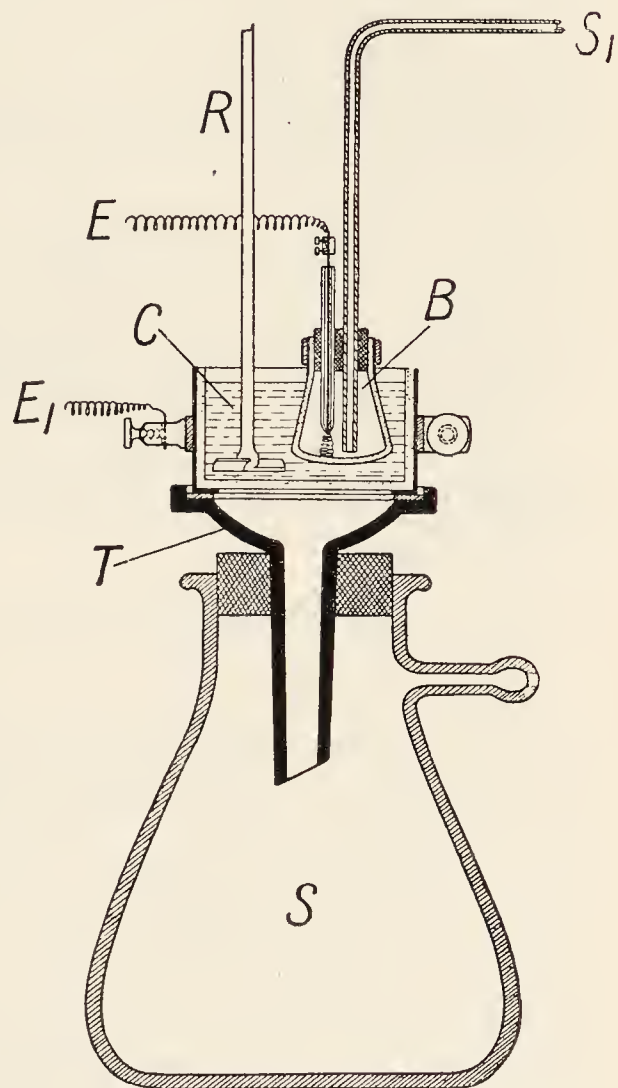


Abb. 30.

Elektro-Ultrafiltration nach Bechhold und Rosenberg. Beschreibung siehe S. 118.

Für die Durchlässigkeit von Ultrafiltern hat H. Bechhold nachstehende Tabelle aufgestellt, welche die abnehmenden Teilchengrößen von Kolloiden in Lösung darstellt und auf Grund von Ultrafiltration mit Ultrafiltern von verschiedener Porenweite gewonnen ist.

Suspensionen	1%ige Hämoglobinlösung (Mol.-Gew. ca. 16000)
Bérlinerblau	
Platinsol (nach Bredig)	Serumalbumin (Mol.-Gew. 5000 bis 15000)
Eisenoxydhydrosol	
Kasein (in Milch)	Diphtherietoxin
Arsensulfidhydrosol	Protalbumosen
Goldlösung (Zsigmondy Nr. 4 ca. 40 m $\mu$ )	Kolloide Kieselsäure
	Lysalbinsäure
Bismon (koll. Wismutoxyd nach Paal)	Deuteroalbumosen A
	Deuteroalbumosen B (Mol.-Gew. ca. 2400)
Lysargin (koll. Silber nach Paal)	
Kollargol (koll. Silber v. Heyden ca. 20 m $\mu$ )	Deuteroalbumosen C
	Lackmus
Goldlösung (Zsigmondy Nr. 0 ca. 1—4 m $\mu$ )	Dextrin (Mol.-Gew. ca. 965)
1%ige Gelatine(Glutin)lösung	Kristalloide.

2. Luftdurchblasmethode<sup>1)</sup>. Diese Methode gestattet die Ermittlung von angenähert absoluten Werten für die größeren Poren eines Ultrafilters. Sie beruht auf folgendem Prinzip: Um durch eine Kapillare, die in Wasser taucht und vollkommen benetzt wird, Luft zu pressen, ist ein gewisser Druck erforderlich, der abhängig ist von der Oberflächenspannung von Wasser gegen Luft, also einer Konstanten, und dem Radius der Kapillare. Wenn D der Durchmesser der Kapillare in cm ist, p der Druck in Atmosphären und  $\beta$  die Kapillaritätskonstante in dyn/cm, so gilt folgende Formel:

$$D = \frac{4\beta}{p \cdot 9,8 \cdot 1,033 \cdot 10^5} \text{ cm} = \text{etwa} \frac{4\beta}{p \cdot 10^6} \text{ cm}$$

Setzt man  $\beta = 75$  bei 18°, so erhält man für  $p = 1$  Atm.

$$D = \frac{300}{p \cdot 10^6} \text{ cm} = 3\mu.$$

Auf Grund dieser Formel kann man aus dem Druck, der erforderlich ist, um Luft durch die Poren der vollkommen nassen Filter zu pressen, den Durchmesser der betreffenden Poren ermitteln.

Die praktische Durchführung des Versuches gestaltet sich in der Weise, daß man ein Filter mit der zu prüfenden Ultrafilterschicht überzieht,

<sup>1)</sup> Bei praktischen Versuchen nach Methode 2 und 3 ist jedenfalls die Originalarbeit (Bechhold\*<sup>6)</sup>, sowie Bechhold\*) und Szidon) vorher nachzusehen, da sich die Einzelheiten der Methodik nicht in aller Kürze wiedergeben lassen.

sie in Wasser (bzw. das Lösungsmittel) taucht und beobachtet, bei welchem Druck Luftblasen entweichen (s. Abb. 31). Verwendet man statt Wasser eine andere Flüssigkeit, so ist statt  $\beta_{\text{Wasser}} = 75$ , z. B.  $\beta_{\text{Toluol}} = 21,3$  einzusetzen.

Die Methode eignet sich in dieser Form nur für ziemlich weitporige Filter, da für Poren von  $100 \text{ m}\mu$  und weniger Drucke von 30 Atm. und darüber in Frage kommen, die von den Filtern nicht ausgehalten werden. Flüssigkeiten mit geringerer Oberflächenspannung erfordern entsprechend geringere Drucke, doch kommt man immer noch auf solche von 10 Atm. und höher. Deshalb sind Bechhold und seine Mitarbeiter Maier, Nürnberger, Schnurmann und Silberstein dazu übergegangen, nicht mischbare Flüssigkeitspaare mit sehr niedriger Grenzflächenspannung zu verwenden. Am geeignetsten erwiesen sich Wasser/Isobutylalkohol (Grenzflächenspannung 1,73) und Glycerin/Isobutylalkohol (0 bis 0,4). Sie tränkten das betr. Ultrafilter mit Isobutylalkohol und beobachteten die Drucke, bei denen Wasser durchgepreßt werden kann. Dabei ergaben sich in einer Versuchsreihe folgende Durchschnittswerte:

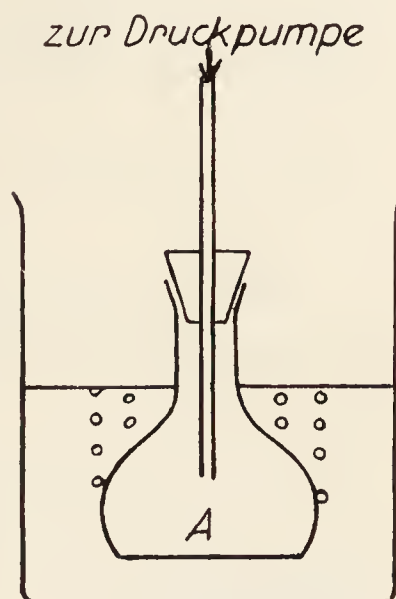


Abb. 31.

	Größe Poren
5 % Ultrafilter in Wasser koaguliert	30— 40 $\text{m}\mu$
3 % „ „ „ „	60— 80 $\text{m}\mu$
10 % „ „ 83 % Essigsäure koaguliert	70—100 $\text{m}\mu$
8 % „ „ „ „	80—120 $\text{m}\mu$
6 % „ „ „ „	120—200 $\text{m}\mu$
5 % „ „ „ „	200—400 $\text{m}\mu$
4 % „ „ „ „	350—800 $\text{m}\mu$

Die Methode basiert auf der Annahme kreisrunder Kapillaren; unrunde Kapillaren (Ellipsen, Spalten usw.) erfordern bei gleicher Oberfläche einen höheren Druck, oder anders gesagt: der gemessene Druck zeigt für Kapillaren mit unrundem Querschnitt größere Schnittflächen an, als für kreisrunde. Grundlegende Untersuchungen darüber sind von Karl Schultze angestellt. — Für die Untersuchung der Teilchengröße auf Grund des Porendurchmessers ist es trotzdem geboten, den kreisrunden Querschnitt zugrunde zu legen, da für alle Gebilde, welche von der Kugel abweichen (von den meisten kennen wir die Form nicht), nach der Wahrscheinlichkeit der kleinere Durchmesser maßgebend ist für die Retention des unrunder Gebildes auch in dessen Längsrichtung.

3. Methode der Durchflußgeschwindigkeit von Wasser: Die Methode gestattet die Ermittlung von angenäherten absoluten Werten für den mittleren Porendurchmesser von Ultrafiltern. — Dieselbe beruht auf dem etwas umgeformten Poiseuilleschen Gesetz für den Durchfluß von Flüssigkeiten durch kapillare Röhren<sup>1)</sup>.

$D$  = Porendurchmesser;  $Q$  = Durchflußmenge von Wasser durch die Oberfläche  $F$  bei konstantem Druck  $S$ .  $R$  ist das Verhältnis der leeren (was-

<sup>1)</sup> Bechhold\*<sup>6)</sup>.

serhaltigen) Räume zu den festen; es ergibt sich aus dem Prozentgehalt der Gallerten an fester Substanz (ein 5%iges Filter enthält auf 5 volle 95 leere Räume).  $L$  ist die Länge der Kapillaren (d. h. nicht kleiner als die Dicke des nassen Filters),  $k$  ist ein konstanter Faktor, abhängig von Temperatur und Art der Flüssigkeit. Darum gilt die Formel:

$$D = \frac{Q (R + 1) L}{k \cdot S \cdot F \cdot R.}$$

Richtet man es ein, daß alle Versuche unter gleichen Bedingungen vorgenommen werden, so vereinfacht sich die Formel, indem  $\frac{L}{k \cdot S \cdot F}$  eine Konstante wird (vgl. auch N. Bjerrum\*) u. E. Manegold).

Zur praktischen Durchführung sind zwei Personen erforderlich, die eine muß den Druck regeln, die andere in gleichen Zeiten (mit Stoppuhr) das filtrierte Wasser bestimmen.

Hat man vorher den gleichen Versuch mit einem Filter gemacht, dessen Porengröße bekannt ist, das z. B. Blutkörperchen oder Bakterien, die mikroskopisch meßbar sind, gerade teilweise zurückhält, so kann man auf Grund der obigen Formel die mittlere Porenweite des Ultrafilters berechnen.

Auf Grund dieser Methode zeigten Ultrafilter, welche Hämoglobin gerade zurückhielten, einen mittleren Porendurchmesser von 33—36  $\mu\mu$ ; somit gibt auch diese Methode zu hohe Werte.

4. Methode der Emulsionsfiltration auf S. 16 und 17 beschrieben.

**Nebeneinflüsse:** Über die Haupteigenschaften des Ultrafilters, seine Porenweite, können sich sekundäre Einflüsse lagern, die das Hauptbild verwischen. Vor allem ist darauf zu achten, ob nicht das Ultrafilter durch Adsorption zu Störungen Veranlassung gibt. In einem Vorversuch ist die zu prüfende Lösung mit der zerkleinerten Filtermasse zu schütteln und sie dann zu untersuchen. Ist der Gehalt nach dem Schütteln annähernd der gleiche, so tritt keine Adsorption auf. Wird der Ultrafiltrationsversuch durch Adsorption gefälscht, so ist eine andere Gallerte oder eine andere Filterunterlage zur Ultrafiltration zu verwenden. Während z. B. Arachnolysin durch Eisessigkollodium sehr stark adsorbiert wird, wird es durch Formolgelatine sehr wenig adsorbiert.

Wichtig ist die Reaktion des Mediums, sowie die Gegenwart von Salzen. — Zusatz einer Spur Elektrolyt kann das Filtrationsergebnis wesentlich beeinflussen. Wichtig ist ferner oft der Zusatz oberflächenaktiver Stoffe, durch welche die Permeabilität gesteigert wird (Brinkman und v. Szent-Györgyi).

Auf alle Fälle empfiehlt es sich bei Ultrafiltrationsversuchen, quantitativ zu arbeiten und sowohl am Filtrerrückstand wie am Filtrat die Veränderungen zu prüfen, die durch den Versuch erzielt werden.





so wird aus dem Blut Zucker in die Außenflüssigkeit diffundieren. Dies wird sowohl stattfinden, wenn sämtlicher Zucker im Blute frei, osmotisch wirksam, als auch wenn ein Teil adsorbiert war. War letzteres der Fall, so wird zunächst der freie Zucker wegdiffundieren; dadurch wird das Gleichgewicht zwischen dem adsorbierten und dem freien Zucker gestört, es kann vorher adsorbierter Zucker frei werden und ebenfalls wegdiffundieren. — Der Zuckergehalt der Außenflüssigkeit wird somit nur dann unverändert bleiben, wenn er genau dem freien Zuckergehalt im Blut entspricht. Hat man auch eine Bestimmung des Gesamtzuckers gemacht, so ergibt sich daraus, wieviel davon adsorbiert oder sonstwie gebunden, wieviel frei, osmotisch wirksam ist. — L. Michaelis und P. Rona fanden auf diese Weise, daß der gesamte in der Blutflüssigkeit bestimmte Zucker frei gelöst ist.

Die Methode ist wegen der „Donnanschen Verschiebung“ (vgl. S. 62 u. ff.) nur für Nichtelektrolyte oder bei großem Überschuß der kristalloiden Elektrolyte anwendbar.

### **Oberflächenspannung und Grenzflächenspannung.**

Die Messung von Oberflächenspannungen ist wegen ihrer Empfindlichkeit von höchster Bedeutung für die Kolloidforschung. — Der Grund liegt darin, daß bereits Spuren anderer, besonders kolloider Substanzen die Oberflächenspannung außerordentlich stark verändern, da sie in die Grenzfläche gedrängt werden. So läßt sich z. B.  $\text{HgCl}_2$  in Farbstofflösungen nach J. Traube\*<sup>1)</sup> noch in einer Verdünnung 1:3000000 nachweisen. Bestimmungen von Oberflächenspannungen leiden somit an einer Überempfindlichkeit und damit zugleich an einer gewissen Unsicherheit.

Veränderungen der Oberflächenspannung sind als ein Symptom zu bewerten, daß neue Stoffe aufgetreten sind, oder daß die betr. Lösung eine physiko-chemische Zustandsänderung erfahren hat. So läßt sich z. B. der isoelektrische Punkt eines jeden Proteins durch Bestimmung seiner Oberflächenspannung feststellen, da es in diesem Punkt nach F. Bottazzi ein Minimum aufweist.

Prinzipiell sind zwei Gruppen von Methoden zu unterscheiden: a) statische, b) dynamische. Beide sind verwendbar für die Grenzflächen Flüssigkeit/Luft und Flüssigkeit/Flüssigkeit.

a) Statische Methoden (Steighöhe einer Flüssigkeit in einer Kapillare; Krümmung einer Luftblase in einer Flüssigkeit, Tensiometer von Lecomte du Nouy\*); Beschreibung siehe Originalliteratur) zeigen den Zustand einer fertig ausgebildeten Oberfläche.

b) Dynamische Methoden (Gewicht bzw. Zahl abfallender Tropfen; Druck, um Luft oder eine nicht mischbare Flüssigkeit durch eine in eine Flüssigkeit tauchende Kapillare zu pressen; schwingender Strahl) zeigen den Zustand einer sich neu bildenden Oberfläche.

Diese Methoden geben gerade bei Kolloiden grundverschiedene Werte, da bei ihnen das Innere der Flüssigkeit eine wesentlich andere Zusammensetzung hat als die Oberfläche, und stets eine beträchtliche Zeit verstreicht, bis die Oberfläche ihre normalen Eigenschaften angenommen hat.

Für biologische Zwecke kommen bisher hauptsächlich die Steighöhenmethode, die der fallenden Tropfen und die der Luftblasen in Betracht, da sie am leichtesten ausführbar sind.

Die einfachste und nach meinen Erfahrungen sehr zuverlässige Methode ist die Bestimmung der Steighöhe in einer Kapillare. — Diese muß vorher gereinigt sein, wie beim Stalagmometer unten beschrieben. Der Durchmesser der Kapillare ist mikroskopisch auszumessen an dem Punkt, an welchem der Meniskus der gestiegenen Flüssigkeit sich befindet. Voraussetzung ist ferner kreisrunder Querschnitt der Kapillare, sonst werden zu hohe Werte gemessen. — Mißt man Grenzflächenspannung zweier nicht mischbarer Flüssigkeiten, so ist die Kapillare zunächst mit derjenigen von höherer Oberflächenspannung (z. B. Wasser) zu füllen und dann erst die andere nachdrängen zu lassen. — Der Temperaturkoeffizient für Oberflächen- und Grenzflächenspannungen ist von wechselnder Bedeutung, bei Feinmessungen jedoch nicht zu vernachlässigen (vgl. die Apparatur von Bechhold und Silbereisen).

Die Messung der Steighöhe in Filterpapier, die besonders von Goppelsröder bei seinen zahlreichen Untersuchungen benutzt wurde, ist eher zu den dynamischen als zu den statischen Methoden zu rechnen, da beim Aufstieg in diesem porösen Material und durch die Verdunstung sich stets neue Oberflächen bilden. — Für Demonstrationszwecke eignet sich jedoch Filterpapier sehr gut. So läßt sich z. B. zeigen (nach Bechhold\*<sup>13</sup>), warum zur Hautdesinfektion nur alkoholische Lösungen geeignet sind, nicht aber wässrige Lösungen (vgl. Kapitel „Desinfektion“).

Die Methode der fallenden Tropfen ist von J. Traube an seinem Stalagmometer zu zahlreichen Untersuchungen benutzt worden. Ebenso von M. Ascoli bei seiner Meiostagminreaktion, sowie von Kisch und Remertz\*) zur Untersuchung normaler und pathologischer Körpersäfte.

Beim Stalagmometer wird eine bestimmte Flüssigkeitsmenge (Volumen) in einer Röhre aufgesaugt, und die Zahl der Tropfen bestimmt, die diese beim Abtropfen gibt.

Das Stalagmometer ist heute ein vielbenutztes Instrument, das jedoch sorgfältigste Handhabung zur Erzielung gesicherter Resultate verlangt. Vor allem ist für gründlichste Reinigung zu sorgen; mehrmaliges Ausspülen mit destilliertem Wasser, hierauf mit heißer Kalilauge. Dann legt man den Apparat über Nacht in ein heißes Gemisch von konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumbichromat. Vor Benutzung ist dann wiederholt mit destilliertem Wasser auszuspülen.

Die Abtropffläche muß vollkommen horizontal sein; man klemmt das Stalagmometer deshalb in ein Stativ, dessen Gelenk um drei Achsen drehbar ist. — An der Abtropffläche und in der Röhre darf keine Luftblase sein. — Vor jeder ersten Messung muß die betreffende Flüssigkeit im Apparat aufgesaugt werden und wieder abfließen.

Die Tropfenzahl einer Flüssigkeit wird verglichen mit der Tropfenzahl, die das gleiche Volumen Wasser gibt.

Die Ausflußgeschwindigkeit ist derart zu regulieren, daß in 1 Minute nicht mehr als 20 Tropfen abfallen. Die Regulierung erfolgt am besten durch eine Klemmschraube an einem Gummischlauch, den man über das obere Ende stülpt.

Will man die Grenzflächenspannung zweier nicht mischbarer Flüssigkeiten bestimmen, so läßt man die eine in die andere tropfen.

Einen sehr feinen Apparat zur Gewichtsbestimmung fallender Tropfen hat J. L. R. Morgan\*) konstruiert und damit die Oberflächenspannung zahlreicher Substanzen bestimmt.

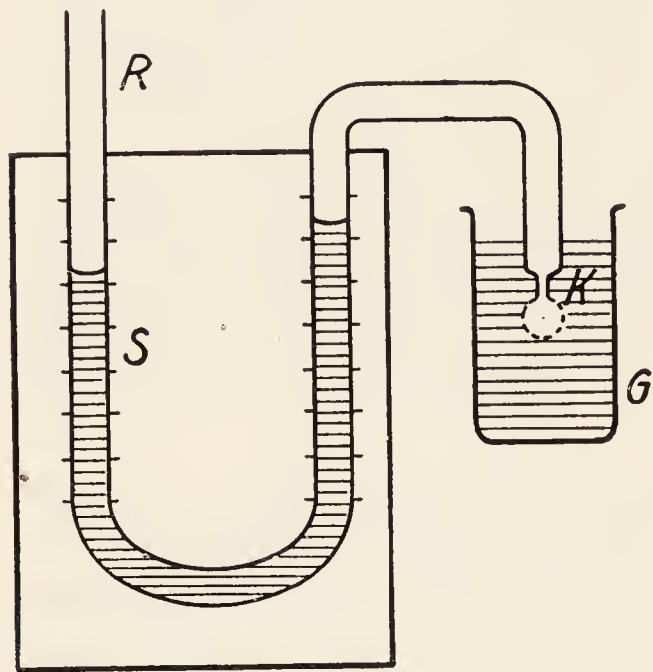


Abb. 33.  
Kapillarmanometer (nach Czapek).

Die Methode der fallenden Tropfen ist nur für höhere Oberflächen- bzw. Grenzflächenspannungen verwendbar. Sie setzt kreisrunde Abtropföffnung und scharfen Rand voraus. Bei niederen Grenzflächenspannungen werden die Fehler, wegen der Mängel der Ausflußöffnung sehr groß.

F. Czapek\*<sup>2</sup>) hat ein Kapillarmanometer konstruiert (Abb. 33), mit dem er die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten mißt, indem er den Druck bestimmt, bei dem eine Luftblase aus einer Kapillare entweicht. Die zu untersuchende Flüssigkeit kommt in das Glas G. In das doppelte U-Rohr R läßt man so lange Wasser tropfen, bis eine Luftblase an der Kapillare K abreißt. Den Unterschied in der Niveauhöhe beim Abreißen der Luftblase liest man an der Skala S ab.

### Adsorption.

Bei Adsorptionsversuchen kann es sich darum handeln, die Verteilung eines gelösten Kolloids zwischen Lösungsmittel und Adsorbens festzustellen, also um die Ermittlung einer physikalischen Konstanten. Als Adsorbens wird man in diesem Falle eine chemisch möglichst indifferente Substanz, z. B. aschefreie Kohle, wählen. Die Adsorption gibt uns aber auch ein geeignetes Mittel an die Hand, um den elektrischen Ladungssinn eines gelösten Kolloids ausfindig zu machen. Positiv geladene Kolloide werden besonders stark von elektronegativen Suspensionen (z. B. Kaolin, Mastixsuspension) adsorbiert, negativ geladene von elektropositiven (z. B. Eisenoxyd, Tonerde). Für präparative Zwecke hat die Adsorption hohe Bedeutung gewonnen und die Frage der gerichteten Adsorption verspricht höchst wichtige Aufklärungen.

Läge in allen Fällen eine reine Adsorption vor, wo ein gelöster Stoff von einem festen, mit dem man ihn schüttelt, aufgenommen wird, so wäre die genaue Bestimmung der Adsorptionskonstanten von höchstem Wert; sie wären dann Naturkonstanten von der Art des Siedepunktes, Schmelzpunktes usw., aus denen sich die Natur der untersuchten Stoffe eindeutig

ergibt. Dies ist jedoch nicht der Fall; meist lagern sich über die reinen Adsorptionsvorgänge noch solche chemischer Natur, auch unaufgeklärte Faktoren mischen sich ein, so daß es bei biologischen Fragen heutzutage nur von Wert ist, festzustellen, ob der Hauptcharakter der einer Adsorption ist oder nicht.

Bei Adsorptionsversuchen zur Feststellung der Verteilung schüttelt man stets gleiche gewogene Mengen fester möglichst indifferenten Substanz oder eines Gels (aschefreie Kohle, Zellulose) mit verschiedenen Konzentrationen der gelösten Substanz, die untersucht werden soll. Die Menge adsorbierter Substanz wird meist an der Lösung bestimmt. Man hat vorher geprüft, wieviel wirksame Substanz die Lösung in der Volumeneinheit enthält, untersucht nachher an ihr, wieviel ihr durch das Adsorbens entzogen ist, und erfährt aus der Differenz die jeweilig adsorbierte Menge.

So machte z. B. H. Wislicenus eine Trockenbestimmung des Kambialsaftes einer Birke vor und nach dem Schütteln mit Zellstoff und fand aus der Gewichts-differenz die Menge kolloider Bestandteile, die adsorbiert worden waren.

In einzelnen Fällen wurde auch die adsorbierte Menge an dem Adsorbens ermittelt; so haben z. B. W. Roux und Yersin Diphtherietoxin mit frisch gefälltem Kalziumphosphat behandelt, die Flüssigkeit nachher gut abgewaschen und dann das Kalziumphosphat Meerschweinchen injiziert. Die Bestimmung am Adsorbens statt in der Flüssigkeit halte ich jedoch für prinzipiell falsch, da schon wiederholt in kontrollierbaren Fällen nachgewiesen wurde, daß die adsorbierte Substanz an der Oberfläche des Adsorbens Veränderungen erleidet.

Die Tatsache, daß einer Flüssigkeit durch einen festen Stoff mit großer Oberfläche ein Teil der gelösten Substanz entzogen wird, beweist natürlich noch nicht, daß ein Adsorptionsvorgang vorliegt. Entzieht z. B. 1 g Zellulose einer Lösung stets die gleiche absolute Menge des gelösten Stoffes, gleichgültig ob die Lösung konzentriert oder verdünnt ist, so liegt mit Wahrscheinlichkeit ein chemischer Vorgang zugrunde; bleibt das Verhältnis der vom Adsorbens aufgenommenen zur gelösten Menge bei verschiedenen Konzentrationen konstant, so kann man annehmen, daß die Zellulose mit jenem Stoffe eine feste Lösung bildet. Erst wenn die Dinge so liegen, daß die Zellulose einer sehr verdünnten Lösung fast alles entzieht, daß das Aufnahmevermögen der Zellulose jedoch mit Zunahme der Konzentration erheblich abnimmt, wie man es bei Farblösungen oft beobachten kann, dann ist eine Adsorption wahrscheinlich gemacht. Man wird also Schüttelversuche mit Lösungen von der Konzentration 0,1, 0,2, 0,3 usf. machen, wobei 0,1 einen beliebigen selbstgewählten Standard bezeichnet.

Der Bestimmung hat die Prüfung vorauszugehen, ob überhaupt ein Gleichgewicht vorliegt. Zu dem Zweck schüttelt man eine bestimmte Menge Adsorbens mit der Lösung z. B. mit 100 ccm. In einem zweiten Versuch schüttelt man die gleiche Menge Adsorbens mit der halben Menge

(50 ccm) der doppelt so konzentrierten Lösung, verdünnt dann auf 100 ccm und schüttelt aufs neue, bis Konstanz eingetreten ist. Liegt ein Gleichgewicht vor, so muß die Endkonzentration der Lösung im ersten Falle die gleiche sein wie im zweiten. Finden sich erheblichere Differenzen, so kann immer noch an Adsorptionsvorgänge gedacht werden, doch sind dieselben dann jedenfalls durch andere Erscheinungen kompliziert, wie sie auf S. 27 u. ff. geschildert wurden.

Wenn es nicht auf die Bestimmung von Konstanten ankommt, ist es das einfachste, die gefundenen Werte auf ein rechtwinkliges Koordinatensystem (Millimeterpapier) einzutragen. Auf die Ordinate trägt man die von z. B. 1 g Adsorbens (Zellulose, Kohle od. dgl.) aufgenommenen Mengen des untersuchten Stoffes ein, auf die Abszisse die Mengen, welche nach der Adsorption in der Lösung verblieben sind, so daß die Kurve das Gleichgewicht zwischen dem in Lösung befindlichen zu dem adsorbierten Stoff anzeigt. Die Beurteilung der sich daraus ergebenden Kurve vgl. S. 23 ff.

Von größter Wichtigkeit ist es, daß das Adsorbens durchaus rein ist; hierin ist bei vielen Untersuchungen gefehlt worden und darauf dürften auch viele widersprechende Resultate zurückzuführen sein. Man wird das Adsorbens mit Säuren, Laugen, Alkohol, Äther, Benzol behandeln, je nachdem die Natur des Adsorbens (Kohle, Kieselgur, Fibrin usw.) es erlaubt. Da diese Stoffe selbst mehr oder weniger adsorbiert werden, so sind sie durch sehr lange nachträgliche Behandlung mit großen Mengen des Dispersionsmittels (meist Wasser) zu entfernen.

Obgleich Temperatur und Zeit bei der Adsorption keine so große Rolle spielen wie bei anderen physikalisch-chemischen Vorgängen, so wird man doch bei konstanter Temperatur arbeiten und stets die gleiche Zeit einwirken lassen. In den meisten Fällen ist das Adsorptionsgleichgewicht bereits nach ca.  $\frac{1}{2}$  Stunde erreicht; man wird also ziemlich sicher gehen, wenn man 1 Stunde einwirken läßt.

Es ist üblich, das Adsorbens mit der Lösung zu schütteln, doch darf nicht übersehen werden, daß es Stoffe gibt, die durch das Schütteln allein schon verändert werden. (Vgl. Schüttelinaktivierung, S. 37 u. 212.)

Ein weiterer Nachteil des Schüttelns ist der, daß dadurch das Adsorbens immer feiner verteilt, seine Oberfläche also dauernd vergrößert wird. Dem wirkt bei großen Kolloidmengen in der Lösung ein Fehler entgegen, der darin besteht, daß das Adsorbens von einer Kolloidschicht bedeckt und dadurch die wirksame Oberfläche wieder verkleinert wird. Während dieser Fehler bei adsorbierten Kristalloiden nur gering ist, kann er bei echten Kolloiden eine erhebliche Größe erreichen. — Zur Behebung dieser beiden Nachteile haben H. Wislicenus\*) und W. Muth ein Verfahren ausgearbeitet, das sie Heber- (oder Filter-) Verfahren nennen, bei welchem die Lösung von konstanter Konzentration stets von neuem mit Adsorbens in Berührung kommt. Die Ausführung ist folgende: Ein Röhrchen wird mit gewachsener Tonerde (oder sonst einem Adsorbens) gefüllt und bildet in Verbindung mit einem Vorratsballon einen Heber. Die zu untersuchende Lösung wird in den Ballon gefüllt und filtriert äußerst langsam durch das Adsorbens. — Der Apparat (s. Abb. 34) dient vor allem praktischen Zwecken; Gleichgewichte in wissenschaftlichem Sinne stellen sich dabei nicht ein.

Bevor der Gehalt der Lösung nach der Adsorption bestimmt wird, ist das Adsorbens zu entfernen. Abfiltrieren wird sich nur in seltenen Fällen eignen, da ja das Filterpapier selbst wieder adsorbierend wirkt; in jedem Fall wird man dann das Filter sehr klein und die zu filtrierende Flüssig-

keitsmenge sehr groß wählen. — Am zweckmäßigsten ist das Zentrifugieren. Von dem am Boden sitzenden Adsorbens kann man die überstehende Flüssigkeit abgießen oder abpipettieren.

Die Bestimmung des Gehaltes der Lösung vor und nach der Adsorption ist so verschiedenartig, je nach der Natur der untersuchten Substanz, daß sich kaum allgemeine Regeln geben lassen. Am einfachsten liegt der Fall, wenn man durch Eindunsten eines bestimmten Volumens das Gewicht bestimmen kann, oder wenn sich die Lösung titrieren läßt. Andernfalls müssen die jeweilig erforderlichen physikalischen oder biologischen Methoden herangezogen werden (Tierversuch, Hämolyse, Agglutination usw.).

Um den Ladungssinn eines Kolloids durch Adsorption festzustellen, kann man in den meisten Fällen als Adsorbens eine Suspension von möglichst ausgesprochener elektrischer Ladung wählen. Das elektropositive Eisenoxyd- oder Aluminiumoxydgel entreißt der Lösung elektronegative Kolloide; elektronegative Kieselgur-, Kaolin- oder eine Mastixsuspension (durch Einträufeln einer alkoholischen Mastixlösung in Wasser gewonnen) ziehen die elektropositiven Kolloide an sich. Wie schon gesagt, hängt der Ladungssinn insbesondere der Biokolloide von der Reaktion ab. Man wird daher bei ganz schwach saurer, ganz schwach alkalischer und neutraler Reaktion Versuche anstellen. Da manche Stoffe in alkalischer oder saurer Lösung zerstört werden, so ist zuvor eine bezügliche Prüfung vorzunehmen. Die Gehaltsbestimmung vor und nach der Adsorption gibt uns ein Urteil über den Charakter des untersuchten Kolloids. In dieser Weise hat besonders L. Michaelis eine Anzahl Fermente untersucht (vgl. S. 209 u. 210).

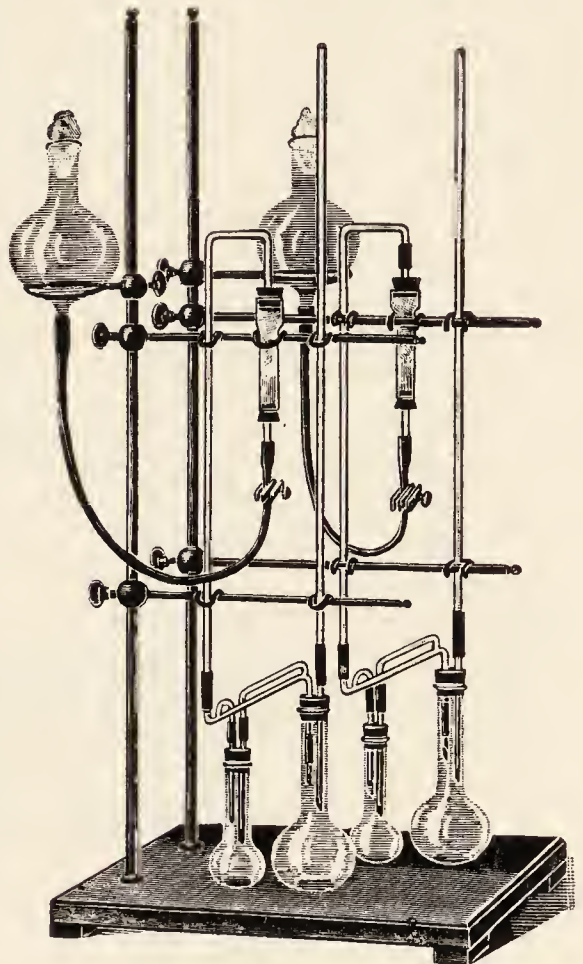


Abb. 34.  
Apparat zur Adsorptionsanalyse  
(nach H. Wislicenus).

In das Grenzgebiet zwischen Adsorption und chemischer Bindung gehören auch insbesondere die Untersuchungen über Färbung, die dem Histologen noch ein weites Feld öffnen, um kolloidchemische Kenntnisse zur praktischen Anwendung zu bringen.

Seit einiger Zeit hat die Adsorption auch in die präparative Forschung durch Willstätter und seine Schüler Eingang gefunden. Sie verwenden hauptsächlich Aluminiumhydroxyde und Kaolin als Adsorbens. Die Adsorption wird bei geeigneter Konzentration und Azidität vorgenommen. Die Rückgewinnung aus dem Adsorbat (es handelte sich hauptsächlich um Fermentreinigung) geschieht durch „Elution“ mittels eines geeigneten

Lösungsmittels, z. B. Rohrzuckerlösung (für Invertin) oder verdünntes Ammoniak oder einer Natriumphosphatlösung von geeignetem pH.

A. Fodor\*) und seine Schüler haben die Adsorptionsmethode weiter ausgebaut und verfeinert. So haben sie Eiweiß, Pepton, Kohlehydrate, aliphatische Säuren und Oxysäuren voneinander lediglich durch Adsorption getrennt. Waldschmidt-Leitz\*) verwendet die Adsorption zur Trennung von Eiweißabbauprodukten.

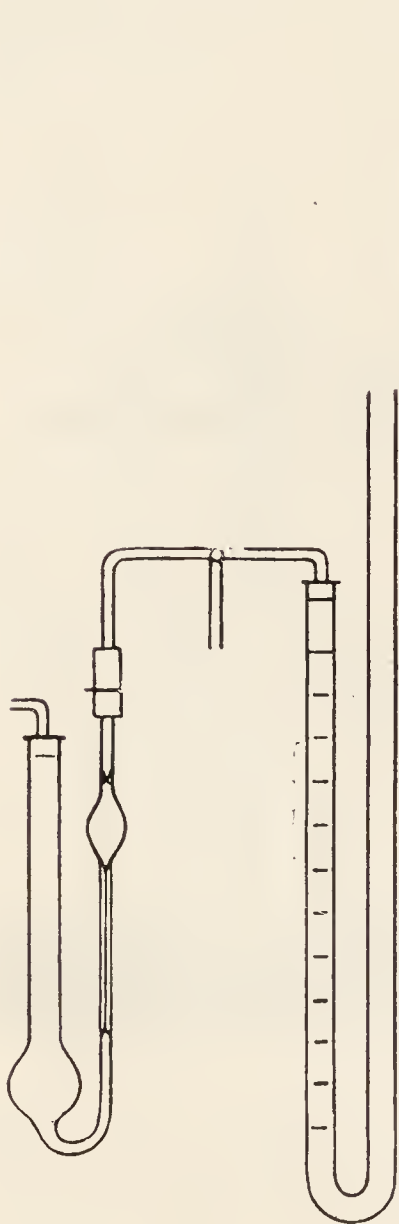


Abb. 35.

Viskosimeter von Wilh. Ostwald (links) verbunden mit einem U-Rohr (rechts) für Wasserdruck (nach W. Ostwald).

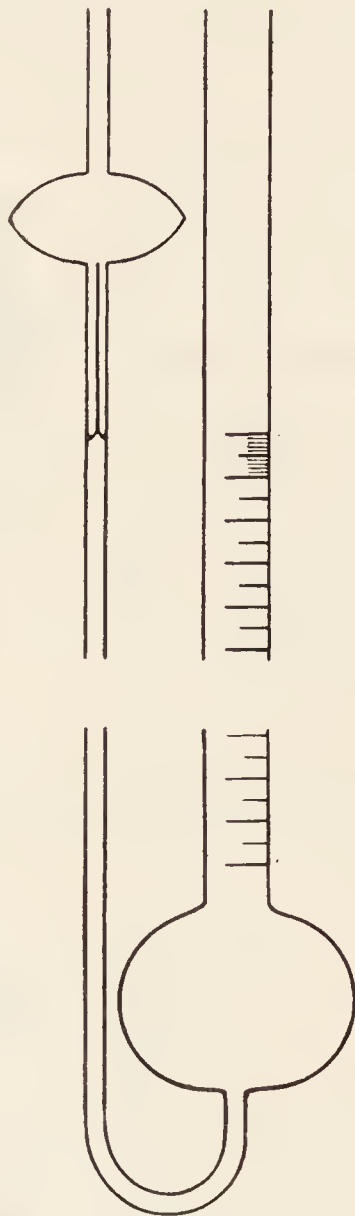


Abb. 36.

Verlängertes Viskosimeter nach W. Ostwald zur Viskosimetrie unter wechselbarem Druck.

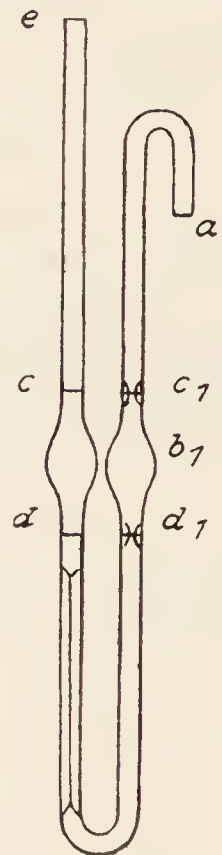


Abb. 37.

Viskosimeter nach Ubbelohde. Der Apparat wird durch Ansaugen bei e von a aus gefüllt, bis die Flüssigkeit von c bis  $d_1$  reicht. Dann wird durch konstanten Überdruck die Flüssigkeit in Kugel  $b_1$  bis  $c_1$  getrieben und die Zeit gemessen.

### Innere Reibung.

Die innere Reibung oder Viskosität ist geeignet, wertvolle Aufschlüsse über Zustände und Zustandsänderungen von kolloiden Lösungen zu geben. Bei hydrophilen Kolloiden weist eine Zunahme der Viskosität in erster Linie auf eine Erhöhung der Hydratation hin. Die Messung der Verschiebungselastizität bietet Anhaltspunkte für Strukturen in Hydrosolen.



Meist wird die relative innere Reibung bestimmt, indem man die von Wasser bei gleicher Versuchstemperatur gleich 1 setzt. — Die Ausführung erfolgt in der Weise, daß man eine bestimmte Flüssigkeitsmenge durch eine Kapillare fließen läßt und die Zeit vermittels Stoppuhr mißt. Hat man vorher die Durchflußzeit für Wasser bestimmt, so ergibt sich aus dem Verhältnis der beiden Zeiten die relative innere Reibung.

Einen sehr geeigneten Apparat hat Wilh. Ostwald konstruiert, der von Wolfgang Ostwald so umgestaltet wurde, daß er auch die Messung unter verschiedenem Druck gestattet (vgl. Abb. 35 u. 36). Der Kolloidforscher darf nicht mit zu engen Kapillaren arbeiten, da seine Flüssigkeiten meist

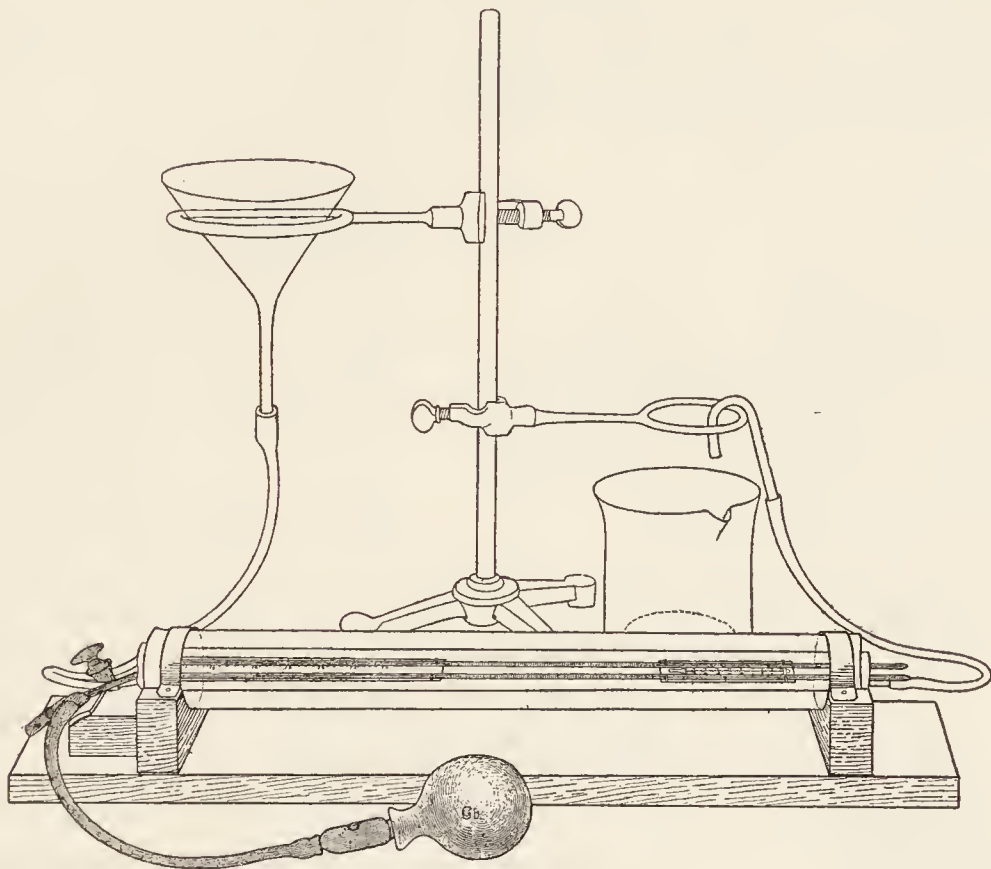


Abb. 38.  
Viskosimeter von Heß.

sehr viskos sind. — Von besonderer Wichtigkeit ist die Innehaltung konstanter Temperatur. Es muß also stets in einem durchsichtigen Thermostaten gearbeitet werden. Ferner ist das spezifische Gewicht zu bestimmen, wozu sich besonders die Ostwald-Sprengelschen Pyknometer eignen. Bei der Ubbelohdeschen Modifikation des Wilh. Ostwaldschen Viskosimeters (vgl. Abb. 37) erübrigt sich die Kenntnis des spez. Gewichts.

Bei biologischen Versuchen kommt es zuweilen darauf an, mit sehr kleinen Flüssigkeitsmengen zu operieren. Man hat deshalb besondere Apparate konstruiert, bei denen oft 1—2 Tropfen zu einer Viskositätsbestimmung genügen. Die klinische Blutuntersuchung hat in dieser Richtung sehr fördernd gewirkt.

Will man die Viskosität von ungeronnenem Blut bestimmen, so bringt man eine Spur Hirudin auf die unverletzte Haut, am besten ans Ohrläppchen. Nach einem Stich in die Haut fängt man das hervorquellende Blut in einem

Saugröhrchen auf, das man direkt mit dem Verschlußrohr des Viskosimeters verbindet.

Sehr eingeführt hat sich der Apparat von W. Heß\*). Abb. 38 u. 39. Er vergleicht nicht Durchflußzeiten, sondern Sauglängen. Sein Apparat

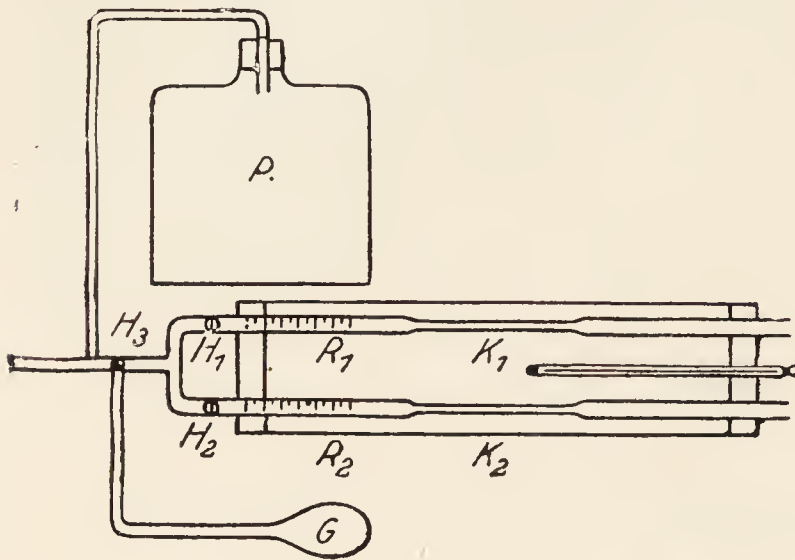


Abb. 39.

Schema des Hessschen Viskosimeter.  $K_1R_1$  und  $K_2R_2$  Vergleichskapillaren.  $H_3$  Dreiweghahn, der den Gummiball G und die Pufferflasche P mit den Kapillaren verbindet.  $H_1$  und  $H_2$  Glashähne.

besteht aus zwei Kapillaren  $K_1$   $K_2$ , die durch T-Stück verbunden sind, und durch die mit einem Gummiballon G Flüssigkeiten angesaugt werden; in die eine Kapillare kommt Wasser, in die andere Blut oder sonst eine zu untersuchende Flüssigkeit. Aus dem Verhältnis der Länge, bis zu der die beiden Flüssigkeiten sich ansaugen lassen, ergibt sich direkt die Viskosität. — Der Apparat bietet einige besondere Vorzüge: Durch die horizontale Lagerung der Kapillaren wird der Einfluß des spezifischen Gewichtes ausgeschaltet; da Wasser und kolloide Flüssigkeit gleich-

zeitig geprüft werden, sind Temperaturfehler auf ein Minimum reduziert, die Einflüsse der Verschiebungselastizität (vgl. S. 70) können durch den Druck ausgeschaltet werden; auch fallen die Umrechnungen weg.

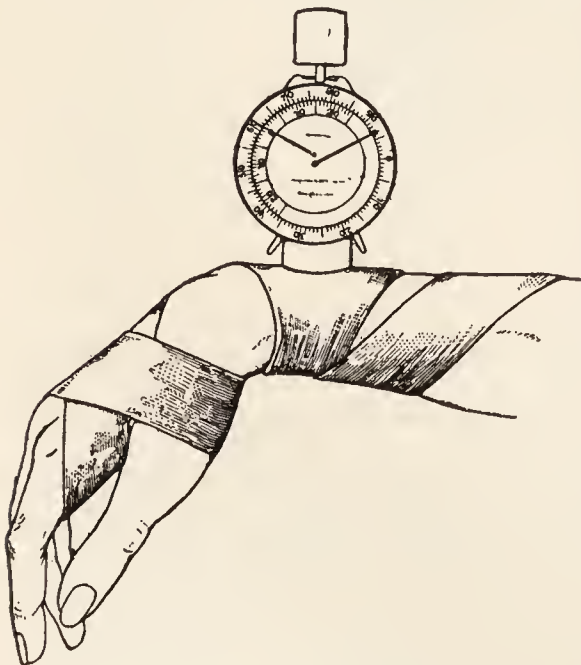


Abb. 40.  
Taschen-Elastometer nach  
Schade.

In der neueren Zeit wurden sehr feine mikroskopische Methoden zur Viskositätsbestimmung des Protoplasmas ausgebildet (vgl. S. 308); eine zusammenfassende Darstellung gibt F. Weber in „Abderhaldens Handbuch d. biolog. Arbeitsmethoden“ (Methoden der Viskositätsbestimmung des lebenden Protoplasmas).

### Oberflächenhäute.

Zur Untersuchung der Oberflächenhäute an der Grenzfläche Flüssigkeit/Gas hat Wo. Ostwald\*<sup>8)</sup> eine sehr zweckmäßige Methode angegeben. Sie beruht auf folgender Überlegung: Läßt man eine Flüssigkeit in einer Kapillare aufsteigen, so erreicht sie einen

Stand, der durch die Oberflächenspannung gegeben ist. Bildet sich nun eine Oberflächenhaut, so kann man die Kapillare eine Strecke nach oben heben, weil nunmehr zu der Oberflächenspannung noch die Festigkeit des

Häutchen hinzukommt, die einen längeren Flüssigkeitszylinder zu tragen gestattet. Die nach bestimmten Zeiten abgelesene Höhendifferenz am Membranometer (so nennt Wo. Ostwald das Instrument) gestattet eine zahlenmäßige Auswertung des Membraneffekts. Die Hautbildung an der Oberfläche kolloider Lösungen läßt sich durch Schütteln mit Luft begünstigen. Die Schaumausschüttelung von kolloiden Lösungen zur Trennung von Kolloiden und Kristalloiden, sowie von Kolloiden verschiedener Oberflächenspannung ist S. 38 beschrieben.

### Elastizität.

Die Messung der Elastizität, d. h. das Bestreben von Körpern, die durch Druck, Zug oder Drehung eine Veränderung ihrer Form erlitten haben, zu ihrer ursprünglichen Gestalt zurückzukehren, hat in der Technik die verschiedensten Lösungen gefunden. In der Kolloidforschung hat sie noch nicht die Beachtung gefunden, welche ihr gebührt. Am zweckmäßigsten erscheint uns das Elastometer<sup>1)</sup> von Schade. Eigentlich wurde es zur Messung der Elastizität von Geweben am Lebenden konstruiert, erweist sich jedoch für die verschiedensten Zwecke als sehr geeignet (vgl. H. Schade\*<sup>20</sup>), H. Bechhold\*<sup>23</sup>).

Das Schadesche Elastometer besteht aus einer kleinen Platte (Taster), die durch Gewichte belastet wird. Die Schnelligkeit und Tiefe des Einsinkens wird durch einen Schreibhebel auf eine Papierrolle gezeichnet. Als Kontrolle für die Gesamtbewegungen des Objektes (Muskulatur usw.) dient ein zweiter Taster (Dreifuß), welcher seine Bewegungen durch einen zweiten Schreibhebel aufzeichnet. Beim Abnehmen der Gewichte zeichnet sich die mehr oder minder vollständige Rückkehr zur ursprünglichen Form auf der Papierrolle nieder; auch die Schnelligkeit, mit der dies erfolgt, gibt sich in der Kurve wieder.

Schade hat dann einen auf gleichem Prinzip beruhenden Apparat konstruiert (Taschenelastometer), welcher mehr für den klinischen Gebrauch gedacht ist (s. Abb. 40). Hier werden die Bewegungen des Tasters durch Zeiger auf einer uhrförmigen Skala abgelesen. Die Gewichte werden auf einer über der Uhr befindlichen Wagschale aufgesetzt.

### Schmelz-, Gerinnungs- und Erstarrungstemperatur.

Die Bestimmung der Schmelz-<sup>2)</sup>, Gerinnungs- und Erstarrungstemperatur hat für die Kolloide häufig eine ähnliche Bedeutung, wie die Feststellung des Schmelzpunktes für Kristalloide.

Hitzegerinnung. Die zu untersuchende Lösung kommt in ein Proberröhrchen, das in einem Wasserbad steht. Je ein Thermometer befindet sich

<sup>1)</sup> Zu beziehen von Ad. Zwickert, Kiel, Dänische Str.

<sup>2)</sup> Bei Gallerten kann man eigentlich nur von einem „Erweichungsintervall“ sprechen; der Einfachheit halber gebrauche ich jedoch den Ausdruck „Schmelztemperatur“.

in beiden; Proberöhrchen wie Wasserbad sind zu rühren. Durch eine Lichtquelle ist für stets gleichmäßige Beleuchtung des Proberöhrchens zu sorgen, doch muß die Lichtquelle für das Auge verdeckt sein. Es empfiehlt sich, vor der Hauptbestimmung eine vorläufige Bestimmung des Koagulationspunktes zu machen.

Wo. Pauli unterscheidet folgende verschiedene Erscheinungen bei der Koagulation: klar, opaleszent, zarte Trübung, milchig durchscheinend, milchig undurchsichtig, fein-, mittel-, grobflockig in schwach trüber oder klarer Flüssigkeit. — Dieses verschiedene Aussehen ist stark abhängig von der Verdünnung und dem Salzgehalt der Lösung, von denen besonders letzterer auf die Gerinnungstemperatur von größtem Einfluß ist.

Schmelz- und Erstarrungstemperatur. Zur Bestimmung des Schmelzpunktes von Gelatine, Agar u. dgl. bedienen sich Wo. Pauli und P. Rona\*) eines Apparates, welcher dem von E. Beckmann zur Ermittlung der Gefrierpunktserniedrigung ähnelt. Als Schmelzpunkt gilt hier die Temperatur, bei welcher die dem Thermometer unmittelbar angrenzende Schicht schmilzt.

H. Bechhold und J. Ziegler\*<sup>2)</sup> benutzen ein Luftbad, in dem neben dem Thermometer ein Röhrchen angebracht ist, in das man die Gallerte füllt. Die erstarrte Gallerte wird mit 5 g Quecksilber belastet<sup>1)</sup>. Als Schmelzpunkt der Gallerte gilt die Temperatur, bei welcher das Quecksilber die Gallerte durchbricht. — Da es Schwierigkeiten bereitet, den Quecksilberfaden des Thermometers und das Schmelzen der Gallerte gleichzeitig im Auge zu behalten, so bedienen sich die Verf. eines akustischen Mittels (Metronom), das l. cit. beschrieben ist und auch für andere ähnliche Beobachtungen empfohlen werden kann.

## Quellung.

Die Methoden zur Messung der Quellung, d. h. der Flüssigkeitsaufnahme seitens eines Gels unter Volumenvermehrung, sind für einfachere Versuchsanordnungen noch recht ungenau. — Man kann die Volumzunahme, die lineare Vergrößerung, die Gewichtsvermehrung oder den Quellungsdruck bestimmen.

Volumzunahme. Man kann z. B. gleiche Mengen Fibrin in Proberöhrchen bringen, sie mit diversen Lösungen übergießen und messen, wie hoch das Fibrin durch Quellung gestiegen ist (M. H. Fischer; s. Tafel II S. 80). — Da die Volumzunahme sich zusammensetzt aus der Volumverminderung des quellenden Gels + dem Wasservolumen, so enthält jede Bestimmung bereits einen Fehler, sofern man die Kontraktion bei der Quellung nicht kennt. Dieser Fehler ist indessen verschwindend klein gegenüber den anderen Versuchsfehlern.

<sup>1)</sup> Der Apparat ist von C. Gerhard, Bonn a. Rh., Lager chemischer Utensilien, zu beziehen.

Bei faden- oder bandförmigen Stoffen kann man die Quellung aus der Verlängerung des Fadens bzw. Bandes berechnen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Quellung in der Achsenrichtung eine andere ist, als senkrecht dazu.

**Gewichtsvermehrung.** Etwas genauer ist diese von F. Hofmeister eingeführte Methode. Von quellungsfähigem Material (Gelatine, Muskel od. dgl.) wird eine Trockenbestimmung gemacht und die Substanz trocken oder gequollen in eine Lösung gebracht. Die Gewichtsbestimmung vor und nach dem Verweilen in der Lösung unterrichtet über die Flüssigkeitsaufnahme bzw. -abgabe. Vor der Wägung ist die Gallerte mit Filterpapier oder einem Tuch abzutupfen, um sie von anhaftender Flüssigkeit zu befreien. Auch bei dieser Methode muß man mit Fehlern bis zu 10% rechnen; besonders bei stark gequollenem Material wird durch das Eigengewicht der Gallerte, sowie durch die Kontraktion an der Luft die Flüssigkeit ausgepreßt, die abgetupft wird und bei der Wägung nicht berücksichtigt werden kann.

**Quellungsdruck.** Die Ermittlung dieses Faktors bietet am meisten Aussicht, zu einer genauen Methode zu gelangen. J. Reinke\*) benutzte einen Apparat (Abb. 41) zur Bestimmung des Quellungsdruckes von *Laminaria*, einer Meeresalge. In die Bohrung F des Metallzylinders M kommen die trockenen Algen; auf diesen ruht der von feinen Löchern durchsetzte Kolben A. Von E aus kann Wasser durch die Löcher zur Alge treten. In dem Maße, als dieselbe quillt, hebt sie den mit verschiedenen Gewichten belasteten Kolben und Stempel ABD. Die Hubhöhe wird an dem Zeiger abgelesen. — Allerdings bedürfte die Theorie des Apparates noch einer eingehenden Untersuchung, die den Zusammenhang zwischen Quellungsdruck, Wasseraufnahme und Hubhöhe feststellt.

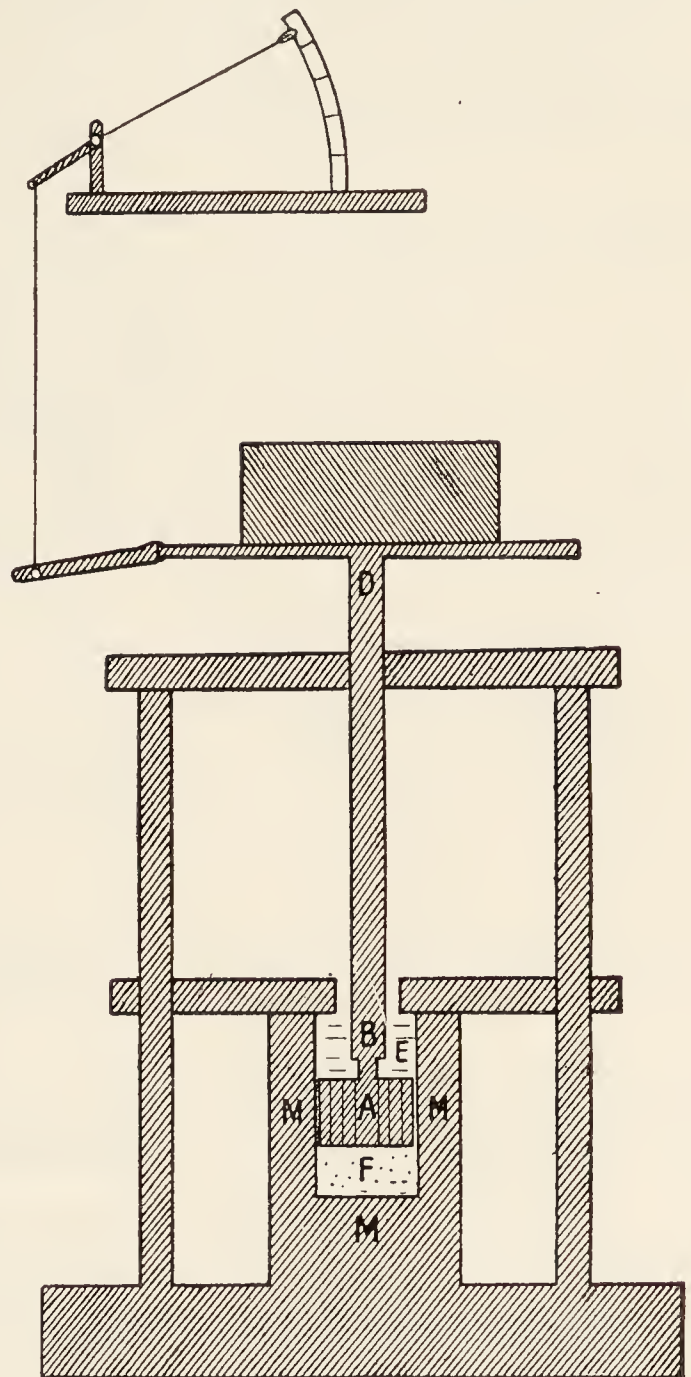


Abb. 41.

J. Reinkes Apparat zur Bestimmung des Quellungsdruckes.

Weniger theoretische Schwierigkeiten bietet der Apparat von E. Posnjak\*) (s. Abb. 42), doch ist derselbe nur bis zu 6 Atm. verwendbar. — Das Prinzip des Apparates ist folgendes: Die zu untersuchende Substanz Q kommt

auf den Boden eines Rohres *g*, das durch eine poröse Tonzelle *T* verschlossen ist. Das „Quellungsrohr“ taucht in ein Gefäß mit Wasser. Zur Übertragung des Quellungsdrucks wird das ganze Gefäß mit Quecksilber gefüllt, das mit einem Manometer *M* in Verbindung steht. Den quellungsfähigen Körper kann man unter einen bestimmten Druck stellen, indem man von einer Stahlflasche *g* aus ein komprimiertes Gas zuströmen läßt. — Die Einzelheiten der Versuchsanordnung sind im Original nachzusehen. Eine Modifikation dieser Vorrichtung ist die Apparatur von Neergaard\*<sup>1</sup>).

Auch das Schadesche Elastometer (vgl. S. 133) eignet sich sehr gut zur Messung feinerer Quellungsänderungen.

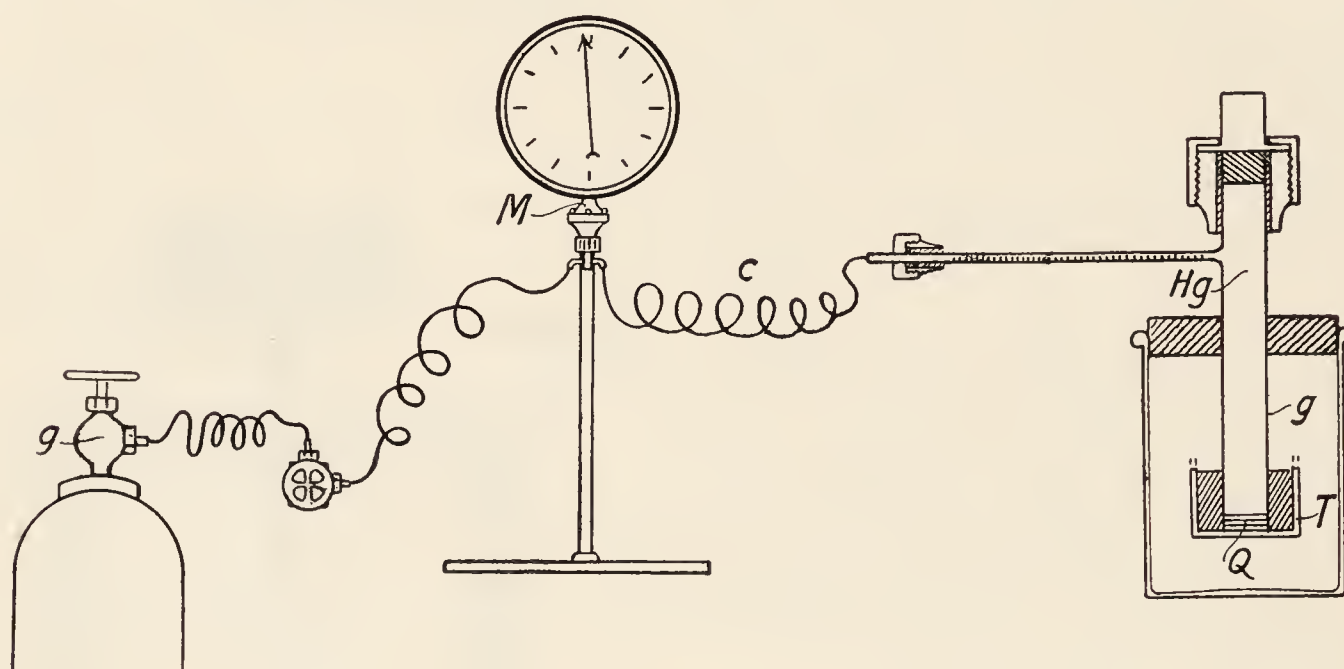


Abb. 42.

Apparat zur Bestimmung des Quellungsdruckes (nach Posnjak).

## Ausflockung — Sedimentationsgeschwindigkeit.

Studien über Ausflockung einer Suspension oder kolloiden Lösung geben Auskunft, ob sie sich wie ein hydrophiles oder hydrophobes Kolloid verhält; ferner, unter Umständen, welche elektrische Ladung ihnen zukommt und ob mit einem Schutzkolloid zu rechnen ist.

Die Ausführung ist äußerst einfach: Man verteilt eine Suspension oder kolloide Lösung in eine größere Zahl von Proberöhrchen, setzt abfallende Mengen eines Elektrolyten ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$  oder dgl.) zu und füllt mit dem Lösungsmittel (Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder dgl.) auf gleiches Volumen auf. Nachdem die Röhrchen eine bestimmte Zeit (1 Stunde, 24 Stunden) einer konstanten Temperatur ausgesetzt waren, prüft man, ob und wo Ausflockung eingetreten ist.

Zu vergleichenden Versuchen ist es erforderlich, daß die Suspension oder Lösung stets gleiche Konzentration hat. Wegen des sehr geringen Gehaltes an fester Substanz ist mit Trockenbestimmungen wenig zu erreichen. Oft empfiehlt es sich, eine größere Menge einer Standardlösung anzufertigen, die für längere Zeit reicht, oft auch

kann man sich kolorimetrischer Methoden bedienen. Mastixsuspensionen pflegte ich in der Weise anzufertigen, daß ich eine 1 % ige alkoholische Mastixlösung unter raschem Rühren in Wasser tropfte. Die Suspension wurde durch ein ziemlich dichtes Papierfilter filtriert und in einem Becher mit parallelen Wänden auf Durchsichtigkeit geprüft. Auf die eine Wand waren verschiedene Druckschriften geklebt. Die Suspension wurde so lange verdünnt, bis man bei bestimmter Beleuchtung eine bestimmte Schrift gerade erkennen konnte (vgl. auch „Trübungsmessung“ S. 140).

Vor allem ist zu prüfen, ob wahre Ausflockung erfolgt, d. h. ob die Teilchen zu Flocken zusammengetreten sind, oder ob sie nur infolge der Gravitation sich gesenkt haben.

Bei feinen Messungen verwendet man Jenaer Glas und dämpft aus, da Alkali aus dem Glas zu Irrtümern Anlaß geben kann.

Diese Methode gibt nicht nur Auskunft über die Ausflockbarkeit, sondern sie ist zugleich quantitativ und unterrichtet über die „Schwellwerte“, unter Umständen auch über die Ausflockungsgeschwindigkeit.

Um mit recht kleinen Mengen arbeiten zu können, benutzt man zuweilen Röhrchen, die nach unten eng ausgezogen sind. Besitzt man nur so geringe Mengen, daß sie auch hierfür nicht mehr hinreichen, so macht man die Versuche im „hängenden Tropfen“, d. h. man mischt je einen Tropfen auf einem Deckglas, legt dies umgekehrt auf einen hohl geschliffenen Objektträger, so daß der Tropfen hängt. Das Deckglas bestreicht man am Rand mit Vaseline, um es am Objektträger zu befestigen. Diese Methode ist mehr qualitativ und besonders für Bakterienagglutination geeignet.

Auf jeden Fall empfiehlt es sich, Versuchsreihen anzustellen. Es kann nämlich infolge von „unregelmäßigen Reihen“ vorkommen, daß bei großen und kleinen Konzentrationen Ausflockung erfolgt, während sie gerade bei mittlerer Konzentration ausbleibt.

Für die Feststellung der Bakterienagglutination ist eine Reihe von Instrumenten konstruiert worden, die in den betr. Handbüchern beschrieben sind.

### **Sedimentationsgeschwindigkeit.**

Zu quantitativen Untersuchungen über Sedimentationsgeschwindigkeit sind in den letzten Jahren zahlreiche Sedimentationsinstrumente konstruiert worden (von Hahn\*<sup>1</sup>), Wo. Ostwald, S. Odén und Wiegner um die bekanntesten zu nennen). Sie alle basieren auf dem Stokesschen Gesetz, das die langsame stationäre Bewegung in einer unbegrenzten inkompressiblen Flüssigkeit unter dem Einfluß einer konstanten Kraft formuliert. Schon aus dieser Definition ergibt sich, welche Fülle von Fehlerquellen die Sedimentationsanalyse beispielsweise von Blutkörperchen, von Bakterien usw. in sich schließt. Praktische Anwendung hat die Methode hauptsächlich in der Bodenanalyse gefunden. Wer sich mit Sedimentationsanalyse eingehender befassen will, findet das Notwendige bei von Hahn\*<sup>1</sup>).

## Elektrische Überführung.

Die elektrische Überführung zeigt uns den Ladungssinn, u. U. auch die Ladungsgröße von Kolloiden.

Die primitivste Einrichtung zu Überführungsversuchen ist ein Becherglas, in welchem man 2 Platinelektroden aufhängt, die mit einem Gleichstrom von mindestens 60 Volt Spannung in Verbindung stehen. Dies ist jedoch nur für ganz einfache Demonstrationen im Hörsaal zu empfehlen, wo die Wanderung schnell gezeigt werden soll. Infolge der Reaktionsänderung durch Elektrolyse sind die Resultate sehr ungenau. Schon etwas besser ist eine U-förmig gebogene Röhre oder eine Anordnung, wie sie Abb. 43 zeigt. Das mittlere Glas II enthält das zu prüfende Kolloid. Es ist durch U-förmige

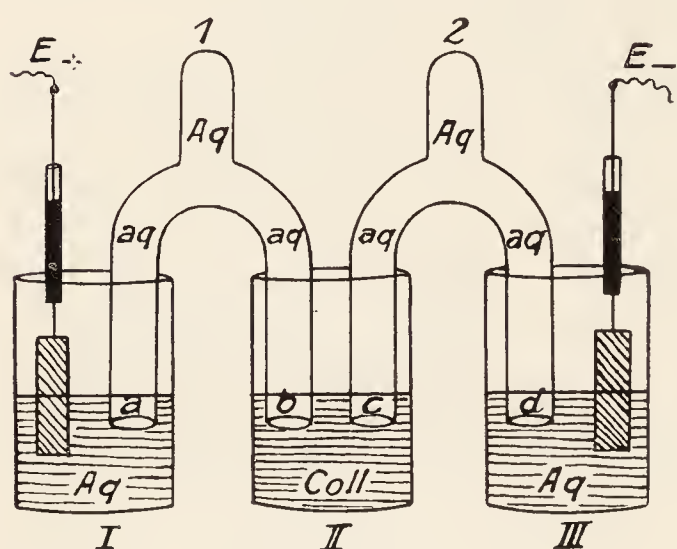


Abb. 43.

Einfacher Apparat für elektrische Überführung.

mit Wasser (Aq) gefüllte Heber mit den beiden äußeren Bechergläsern verbunden, die ebenfalls Wasser enthalten und in welche die Elektroden E tauchen.

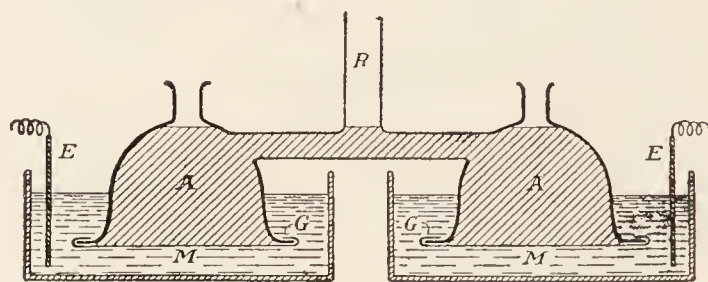


Abb. 44.

Glockenüberführungsapparat (nach H. Bechhold).

Ich bediene mich für Untersuchungen des H. Bechholdschen „Glockenapparates“<sup>1)</sup>. Die zu prüfende Kolloidlösung kommt in die Glasgefäße AA (s. Abb. 44), die durch eine kommunizierende Röhre miteinander verbunden sind. Die Gefäße sind nach unten durch eine Membran MM (am besten Fischblase oder dgl.) verschlossen. Die Röhre R ermöglicht eine Ausdehnung der Flüssigkeit bei Erwärmung durch den elektrischen Strom. Der „Glockenapparat“ wird in zwei getrennte Glasgefäße (Kristallisationsschalen) GG gestellt, in denen die Membranen in Wasser tauchen, in das auch die Elektroden EE getaucht sind. Die Vorzüge des Apparates sind: große Oberfläche der Kolloidlösung; die Überführungsprodukte kommen nicht mit den Elektroden in Berührung und können bequem jedes für sich entnommen und untersucht werden; der Strom muß durch die gesamte Kolloidlösung gehen; der Apparat kann leicht sterilisiert und die freien Flächen mit Toluol überschichtet werden und ist außerdem sehr unempfindlich. — Die Vermeidung einer störenden Reaktionsänderung durch Elektrolyse an den Elektroden hat auch

<sup>1)</sup> Käuflich bei den „Vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf“ Berlin A, Scharnhorststr.



L. Michaelis erreicht durch Verwendung unpolarisierbarer Elektroden. Der Apparat ist aus Abb. 45 leicht verständlich. Die Elektroden, z. B. Zink- oder Silberdrähte, tauchen in die Gefäße 1 und 5, die mit Zinksulfat- bzw. Kochsalzlösung gefüllt sind.

Um Strömungen durch Erwärmung zu vermeiden empfiehlt es sich, mit niederen Spannungen (ca. 20 Volt) zu arbeiten; doch muß man dabei mit längerer Dauer des Versuchs rechnen.

Einen Apparat für Feinmessungen an ungefärbten Solen beschreibt H. R. Kruyt\*) (l. c. auch eingehende Beschreibung und Kritik der Methoden zur Bestimmung der Ladungsgröße).

Eine recht originelle Methode, die sich allerdings nur für gefärbte Sole bewähren dürfte, empfehlen G. E t t i s c h\*) und D. Deutsch: Sie bringen Tropfen des zu untersuchenden Sols auf einen porösen Halbleiter (poröse Porzellanplatte oder Pergament). Bei Einschaltung des Stromes bildet sich dann eine sichelförmige Färbung nach der Seite der Überführungsrichtung.

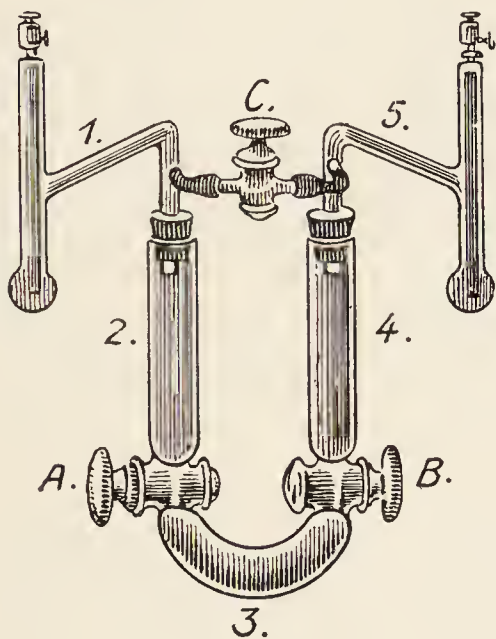


Abb. 45.

Überführungsapparat mit unpolarisierbaren Elektroden (nach L. Michaelis).

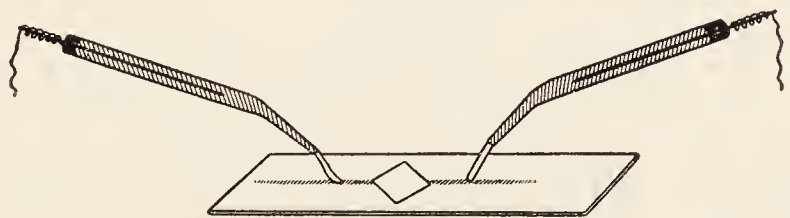


Abb. 46.

Überführung unter dem Mikroskop (nach Szent-Györgyi).

A. v. Szent-Györgyi\*) empfiehlt ein mikroskopisches Verfahren; ein Tropfen der zu prüfenden Flüssigkeit wird zwischen Deckglas und Objektträger im Mikroskop eingestellt. Von den Ecken des Deckglases (vgl. Abb. 46) werden schmale flüssige Agarstreifen gezogen, die durch 10%iges NaCl leitend gemacht sind. Auf diese werden unpolarisierbare Elektroden gelegt: gebogene Glasröhrchen, die mit Wollfäden ausgestopft sind, welche am schmalen Ende heraushängen. Die Kathode ist ein Kupferdraht; die Wollfäden sind mit CuCl<sub>2</sub> durchtränkt. Die Anode ist ein Silberdraht; Wollfäden sind mit NaCl durchtränkt.

Die Methode ist nur bei optisch auflösbaren Systemen anwendbar. Bei hydrophilen Kolloiden setzt v. Szent-Györgyi der Lösung etwas Kohlepulver zu, das dann die Wanderungsrichtung des betreffenden hydrophilen Kolloids annimmt.

Andere mikroskopische Methoden bei H. R. Kruyt\*).

Überführungen sind meist diffizile Versuche!

## Die optischen Methoden.

### Trübungsmessung (Nephelometrie).

Optische Inhomogenitäten machen sich durch eine Trübung bemerkbar, deren Grad man vielfach empirisch auf folgende Weise mißt: Man nimmt ein Becherglas mit vollkommen flachem Boden, legt ein weißes Papier mit schwarzer Schreibmaschinenschrift unter und gießt die zu prüfende Flüssigkeit in das Glas. Nun stellt man fest, in welcher Schichthöhe die Schrift noch deutlich lesbar ist. — Diese Methode ist zur Prüfung der Handelsgelatine üblich, läßt sich auch für Bakterienaufschwemmungen u. dgl. verwenden.

Die Methode ist sehr grob, aber für manche Zwecke hinreichend.

Nun handelt es sich bei quantitativen Trübungsmessungen entweder um Messung der Menge trübender Substanz, dies setzt gleiche Dispersität voraus, oder die Dispersität soll gemessen werden (innerhalb bestimmter Grenzen nimmt die Trübung mit der Dispersität zu), dies setzt gleiche Menge der trübenden Substanz voraus. Beides ist nur in seltenen Fällen zu erreichen.

Für die quantitative Bestimmung der Trübung stehen zwei prinzipiell verschiedene Methoden zur Verfügung: die Durchsicht und die Sicht von der Seite (Abbeugung).

Die zuerst beschriebene grobe Methode ist eine Trübungsmessung in der Durchsicht. Im ersten Fall messen wir die Menge des durchgelassenen Lichts im Vergleich zu einer Standardtrübung: je trüber, desto weniger Licht wird durchgelassen. — Im zweiten Fall messen wir die Menge des abgebeugten Lichts: je trüber, desto mehr Licht wird abgebeugt, desto heller erscheint die untersuchte Substanz im Vergleich zu einer Standardtrübung. Meist handelt es sich darum, aus der Trübung die Menge der trübenden Substanz festzustellen und es taucht die Frage auf: Steht die Zunahme der gemessenen Trübung in einer einfachen Beziehung zu der Zunahme der trübenden Substanz? Dies trifft im allgemeinen zu, wenn die zu vergleichenden Trübungen gleiche Teilchengröße aufweisen; nicht aber, wenn die Dispersität wechselt. Owe\*) untersuchte Bariumsulfattrübungen von verschiedener Dispersität (bei gleicher Substanzmenge) mittels des Keilkolorimeters und fand eine ziemlich genau lineare Kurve. Die Messung in der Durchsicht wäre somit das zweckmäßigste Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Trübungen. Leider sind die dazu dienenden Instrumente ziemlich unempfindlich.

Da es jedoch für manche Zwecke nicht so sehr auf die Empfindlichkeit ankommt, so seien die gebräuchlichsten Instrumente hier angeführt: Zunächst kann jedes Kolorimeter und Photometer auch als Trübungsmesser verwendet werden, z. B. das Stufenphotometer von Zeiß; das Turbidokolorimeter von Dold; das Kobersche Kolorimeter der Klett Mfg. Co. (New York), welches als Kolorimeter, sowie als Nephelometer in Durchsicht und Aufsicht verwendet werden kann.

Weit empfindlicher sind die Instrumente, welche das von den Trübungen abgebeugte Licht, den Tyndalleffekt, messen. Sie leiden bedauerlicherweise sämtlich an einem prinzipiellen Mangel.

Die Veränderung der Trübung steht in keiner einfachen Beziehung zu der Dispersität, wie Bechhold\*) und Hebler nachgewiesen haben. Die Trübung erreicht ein Maximum, wenn die Dispersität der Teilchen die Größenordnung der Lichtwellenlänge besitzt, d. h., wenn die Teilchen einen Durchmesser von 400—800  $m\mu$  haben. Nur in diesem engen Gebiet sind Trübungsmessungen an abgebeugtem Licht gut verwertbar. — Bevor man somit eine Trübungsmessung an abgebeugtem Licht vornimmt, muß man ganz genau wissen, von welcher Größenordnung die trübenden Teilchen sind.

Es ist eine große Zahl von Instrumenten zur Messung von Trübungen auf Grund des Tyndalleffektes konstruiert worden. Unter ihnen das sehr vorzügliche Mecklenburgsche Tyndallmeter\*<sup>2</sup>), welches leider wegen seiner Kostspieligkeit und komplizierten Handhabung keinen allgemeinen Eingang findet. Hingegen haben sich eingeführt das Nephelometer von Kober (in Amerika besonders bekannt) und das von H. Kleinmann\*), welches durch die Fa. Schmidt u. Haensch (Berlin) zu beziehen ist.

Die Vergleichstrübung. Zu jeder nephelometrischen Messung ist eine Vergleichstrübung erforderlich. Um die verschiedenartigen Messungen in Einklang zu bringen, wäre ein allgemeiner Trübungsstandard erwünscht, bei welchem mit einer stets gleichbleibenden Trübung, ausgehend von Teilchen stets gleichbleibender Dispersität gerechnet werden könnte. Einen solchen haben Bechhold\*) und Hebler durch eine glyzerinhaltige Bariumsulfattrübung hergestellt. Eine nach Vorschrift (vgl. Original-literatur) angefertigte Standardtrübung zeigt monatelang unverändert gleichmäßige Trübung, auch erhält man von vornherein stets gleiche Dispersität des Bariumsulfats.

Neuerdings bringt die Fa. Schmidt u. Haensch innen geweißte Hülsen zum Verkauf, die man durch Einstellung des Fensters auf beliebige Helligkeit einstellen kann. Es ist zweifellos ein Vorteil, wenn man eine solche feste Trübung besitzt, doch ist dies kein „Standard“. Wir möchten deshalb empfehlen, solch feste Trübungen stets ein für allemal an dem Bechhold-Heblerschen Trübungsstandard zu eichen (vgl. P. V. Wells\*).

Gefärbte Trübungen. Vergleichen lassen sich nur Trübungen genau gleicher Färbung; deshalb muß die Vergleichstrübung die gleiche Färbung besitzen, wie die zu untersuchende. Um dies zu erreichen, schalten Bechhold\*) und Hebler ein Lichtfilter vor, das durch die zu untersuchende Lösung gefärbt ist. Untersuchen sie z. B. eine kolloide Silberlösung, so lösen sie kolloides Silber in Gelatine, gießen diese auf eine Glasplatte, lassen eintrocknen und verwenden die gefärbte Silbergelatineplatte als Lichtfilter. — Ob die Färbung der Vergleichstrübungshülsen, wie sie Kleinmann\*) vorschlägt, befriedigende Resultate gibt, entzieht sich mangels Erfahrung unserer Beurteilung.

Bei genügender Kritik kann die Trübungsmessung gute Dienste leisten als quantitativ analytische Methode, für die Bestimmung eines Filtrationseffekts, der Flockung und Peptisation, auch biologischer Flüssigkeiten und Sekrete, der Enzymwirkung, sowie für die Zählung von Bakterien und Blutkörperchen.

Für bestimmte Zwecke mißt man den Kolloidgehalt einer Lösung sehr gut durch

### Das Flüssigkeitsinterferometer.

Das Löwische Flüssigkeitsinterferometer<sup>1)</sup> ist ursprünglich zur raschen Bestimmung der Konzentration bzw. Konzentrationsänderung kristalloider

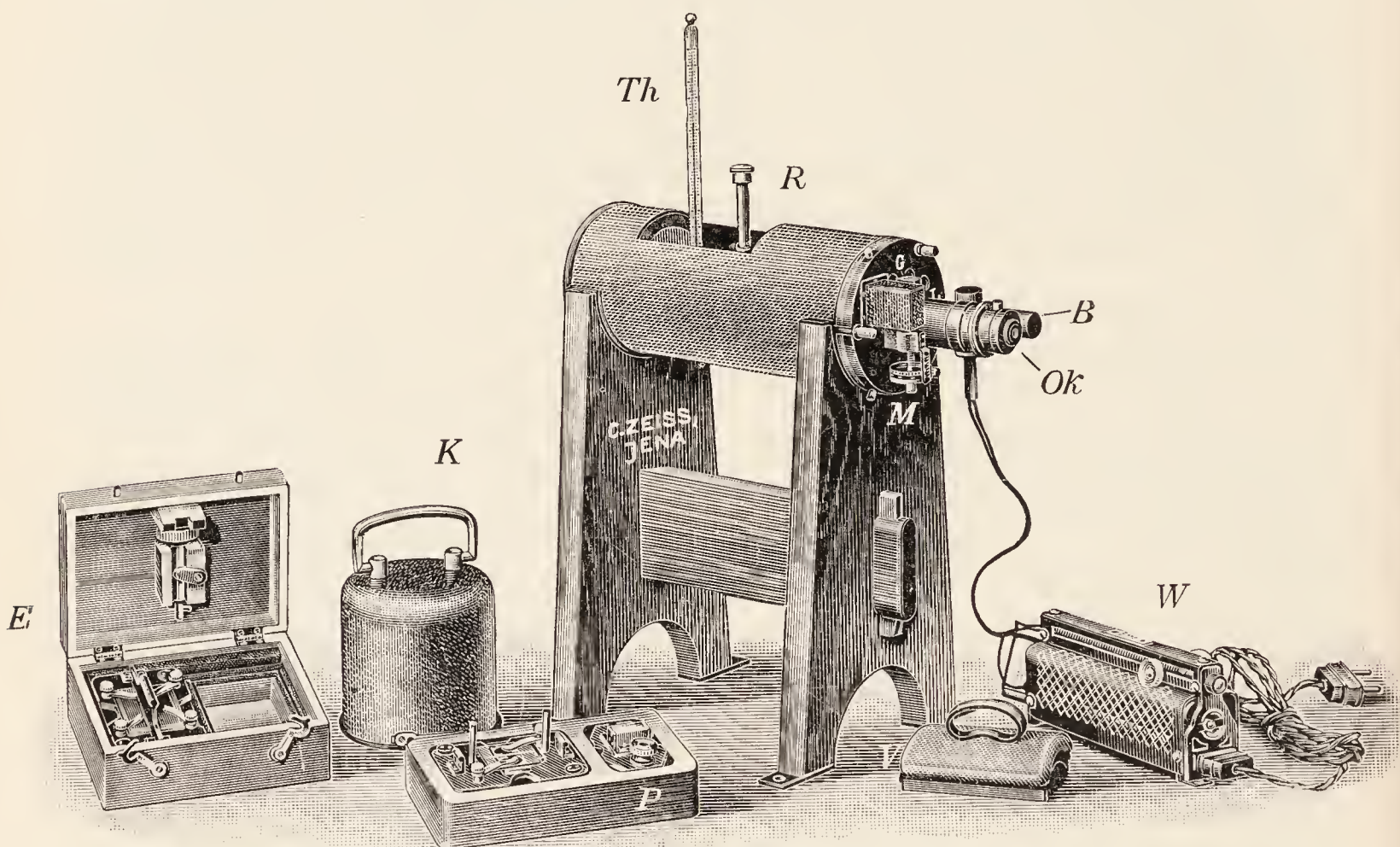


Abb. 47.

Flüssigkeitsinterferometer nach Löwe.

*E* Kassette mit verschiedenen Kammern, *R* Temperierbad, *Th* Thermometer, *K* und *V* Schutzkappen, *B* Beleuchtungsapparat, *Ok* Okular zur Beobachtung der Interferenzstreifen.

Lösungen konstruiert. Nach R. Marc\*<sup>2)</sup> eignet es sich auch trefflich für kolloide, helle oder gelbliche, nicht für intensiv gefärbte Lösungen. — Es beruht auf folgendem Prinzip: Läßt man parallele Lichtstrahlen durch einen schmalen Spalt treten, so erhält man an der gegenüberliegenden Wand, infolge Beugung des Lichts, einen breiten Lichtstreifen, in dem man parallele dunkle Streifen erkennt (Interferenzstreifen). Läßt man durch einen zweiten parallelen Spalt auf den gleichen Fleck Licht fallen, so interferieren die beiden

<sup>1)</sup> Hergestellt von Carl Zeiß, Jena.

Lichtbänder und man erhält sehr feine scharfe Streifen, die eine bedeutende Vergrößerung vertragen. Schaltet man nun hinter den einen Spalt ein anderes Medium, z. B. Wasser, oder eine Salz- oder eine kolloide Lösung, so wandern die Interferenzstreifen zur Seite; die Verschiebung hängt vom Brechungsindex ab. Macht man diesen Vorgang z. B. durch ein paar Glaskeile oder dgl. rückgängig, so kann man den Unterschied im Brechungsindex an der die betr. Vorrichtung betätigenden Schraube ablesen.

Bei verdünnten Lösungen wächst der Ausschlag an der Trommelablesung proportional der Konzentration. — Technische Einzelheiten über die Ablesung finden sich bei Marc\*<sup>2</sup>). — Das Interferometer ist ein überaus empfindliches, fast überempfindliches Instrument. Es wurde bisher hauptsächlich zur Bestimmung von Adsorptionen und für Untersuchung des Kolloidgehalts von Gebrauchs- und Abwässern benutzt; ferner zum Studium der Abwehrfermente, doch ist seine Anwendbarkeit dafür umstritten.

### Ultramikroskopie.

Die Ultramikroskopie gestattet die Erkennung gewisser optischer Inhomogenitäten; sie beruht auf der Anwendung der Dunkelfeldbeleuchtung. Die Ultramikroskope mit 750—1500facher Vergrößerung dienen im Prinzip denselben Zwecken wie das Mikroskop. Vor diesem besitzen sie den Vorzug, daß ohne Färbung, ohne umständliche Vorbereitungen, dem Auge selbst lebende Objekte (Spirillen u. dgl.) hell auf dunklem Grund sichtbar gemacht werden. Die Ultramikroskopie, welche noch Gebilde von  $\frac{1}{100\,000}$  mm zu erkennen gestattet, hat wichtige theoretische Fragen der Kolloidchemie zur Lösung gebracht.

Bei dem gewöhnlichen Mikroskop ist das Gesichtsfeld hell, das Objekt hebt sich mehr oder minder dunkel von der Umgebung ab. Bei dem Ultramikroskop gelangen nur die von dem Objekt abgebeugten Lichtstrahlen in das Auge des Beobachters und lassen das Objekt hell auf dem dunklen Hintergrund erscheinen.

Bei dieser Dunkelfeldbeleuchtung wird nicht die Form des Objekts wiedergegeben, sondern jeder Punkt bildet eine kleine helle Scheibe, die unter Umständen noch von einem oder mehreren Lichtringen umgeben ist. Das Ultramikroskop eignet sich somit besonders dazu, Inhomogenitäten in einem Medium zu erkennen.

Mit dem Verzicht auf die Erkennbarkeit der Form war aber das Anwendungsbereich des Mikroskops außerordentlich erweitert.

Bei etwa 700facher Vergrößerung ist theoretisch und praktisch die Grenze der förderlichen, d. h. neue Details liefernden mikroskopischen Vergrößerung erreicht. Die Sichtbarmachung von Teilchen im Ultramikroskop ist aber nahezu unbegrenzt, sofern man nur genügend starke Lichtquellen zur Verfügung hat. Praktisch ist die Sichtbarkeitsgrenze in unseren Breiten bei bestem Sonnenlicht oder hochkerziger Bogenlampe etwa  $10\text{ m}\mu$  ( $1\text{ m}\mu = 1$  Millionstel

Millimeter). Die „Punktlichtlampe“ ist für Zwecke der Ultramikroskopie sehr empfehlenswert, da sich die Lichtquelle nicht verschiebt, doch steht die Lichtstärke hinter der Bogenlampe zurück.

Für unsere Zwecke müssen wir zwei Typen unterscheiden:

a) Ultramikroskope zur Untersuchung von Kolloiden. Sie lassen Beobachtung von Objekten bzw. Inhomogenitäten bis zu  $10\text{ m}\mu$  zu; bedürfen sehr starker Lichtquellen: Sonnenlicht am Heliostat reflektiert oder elektrisches Bogenlicht.

b) Ultramikroskope zur Untersuchung von organisierter Materie (Mikroorganismen, Tier- und Pflanzenzellen). Geeignet zum Studium von Objekten nicht kleiner als  $0,1\ \mu$ . Es genügen Lichtquellen von geringer Stärke in Verbindung mit passenden Linsen.

### Ultramikroskop zur Untersuchung kolloider Lösungen.

Das ursprüngliche von H. Siedentopf und R. Zsigmondy konstruierte Spaltultramikroskop mit rechtwinkliger Anordnung der optischen Achsen wurde später von Zsigmondy auch für Immersion umgearbeitet.

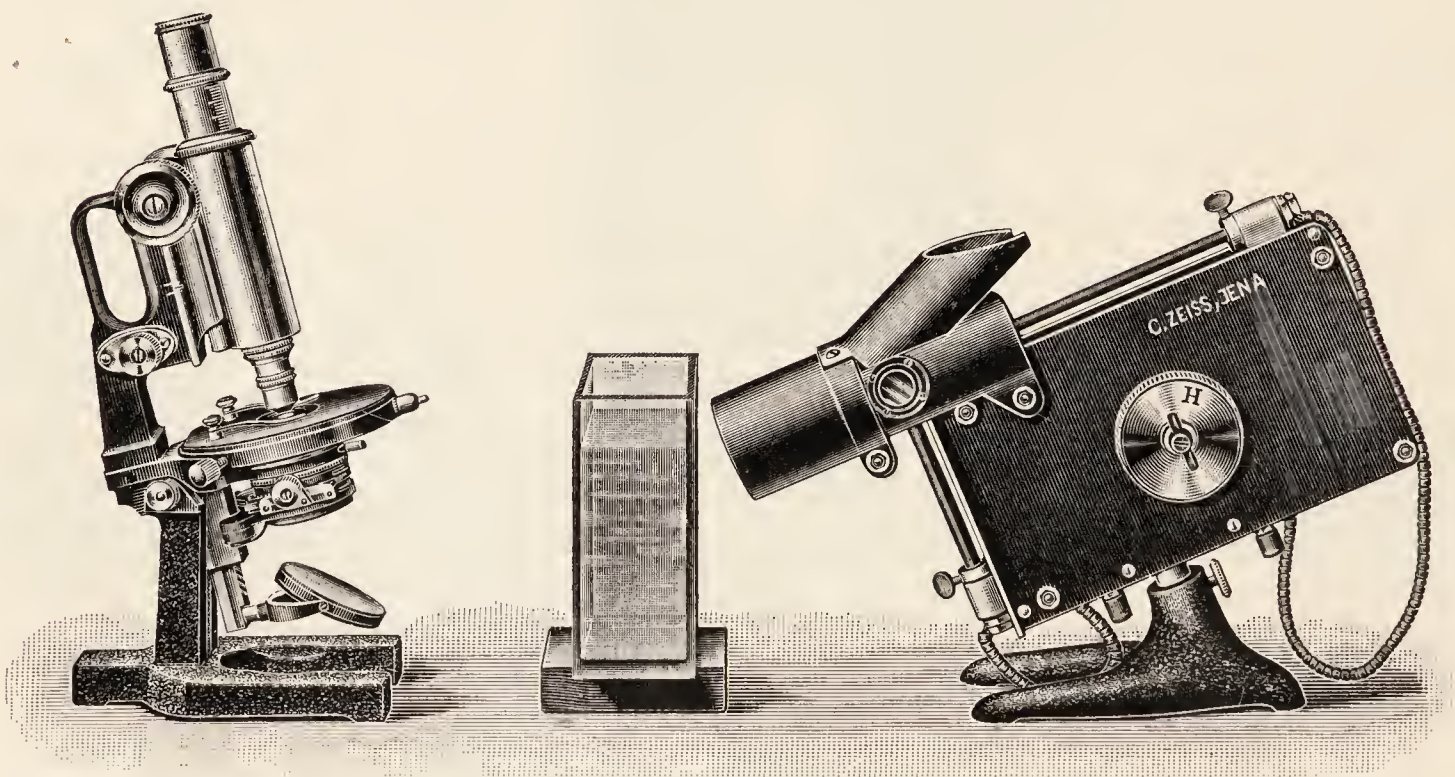


Abb. 48.

Beleuchtung des Kardioid-Ultramikroskops.

Für den Biologen ist zur Zeit das Ultramikroskop mit Kardioidkondensator das wichtigste Instrument. — Es stellt bei 20mal größerer Lichtstärke als beim Spaltultramikroskop „praktisch das Maximum des an Lichtstärke überhaupt Erreichbaren“ dar.

Abb. 48 zeigt den Aufbau der Apparatur; rechts eine elektrische Bogenlampe, mit einer besonderen Einsatzblende, um Nebenlicht abzuhalten. Eine Beleuchtungslinse wirft das Licht durch einen Glastrog mit Wasser oder noch besser, verdünnter Kupfersulfatlösung schief nach unten auf die Mitte des Mikroskopspiegels.

Der Wassertrog soll die Wärmestrahlen abhalten oder wenn nötig als Farbfilter dienen. — Der Mikroskopspiegel wirft nun das Licht senkrecht nach oben durch den Kardiodkondensor, der an Stelle des Abbeschen Kondensors in das Mikroskop eingesetzt wird. Aus dem Schema des Kardiodkondensors (Abb. 49) ist ersichtlich, daß sämtliche auftreffende Strahlen durch zweimalige Reflexion an Kugelflächen *c* und *d* den Objektträger *e* schief treffen, und daß somit alles Licht auch zur Beleuchtung ausgenutzt wird. Nur die im Objekt abgebeugten Strahlen nehmen dann den üblichen Weg durch Objektiv und Okular in das Auge des Beschauers.

Bei dem Kardiod-Ultramikroskop wird das Objekt wie bei jedem gewöhnlichen Mikroskop zwischen Objektträger und Deckglas gebracht. Aus Gründen, auf die wir noch zurückkommen werden, wird bei subtilen Messungen als Objektträger eine besondere Kammer (Abb. 50) aus Quarz verwendet, die in einen Halter (Abb. 51) eingespannt ist.

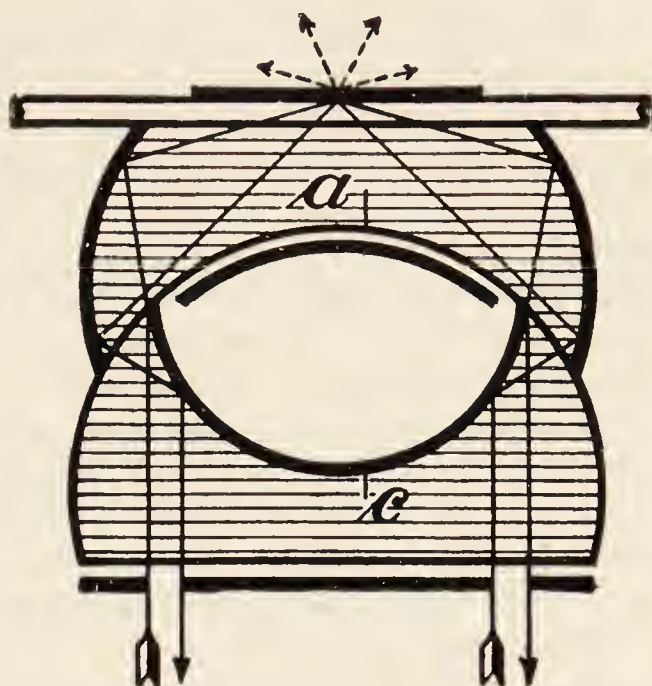


Abb. 49.  
Strahlengang im Kardiodkondensor  
(nach H. Siedentopf).

Beim Arbeiten mit dem Ultramikroskop bedarf es einer Reihe von Vorsichtsmaßregeln. Da sich jede Verunreinigung als Lichtpunkt im Gesichtsfeld zu erkennen gibt, so sollte man nur optisch leeres Wasser benutzen. Solches stellt man sich nach

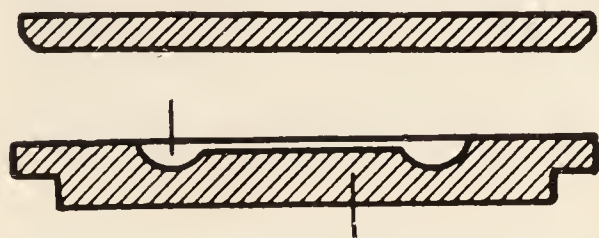


Abb. 50.  
Quarzkammer für das Kardiod-  
Ultramikroskop.



Abb. 51.  
Halter für die Quarzkammer zum Kardiod-  
Ultramikroskop.

R. Zsigmondy vermittelt Destillation durch Silberkühlrohr her. Zum Auffangen und Aufbewahren sollte man nur Jenaer Geräteglas verwenden. Eingeschliffene Glas- oder Korkstopfen sind unbedingt zu vermeiden, da sich von ihnen stets feiner Staub ablöst. Zweckmäßig fand ich den Vorschlag von W. Biltz, der den Stopfen mit Stanniol umhüllt.

Weder Wasser noch Alkohol sollten im Tyndallkegel makroskopisch leuchtende Pünktchen aufweisen, sondern nur einen ganz schwachen Schein, bei Wasser weißlich (Ultrawasser), bei Alkohol bläulich (Ultraalkohol).

Wenn auch der geübte Ultramikroskopiker Verunreinigungen aus der abweichenden Lichtstärke und Farbe der Submikronen sowie aus der Verschiedenheit der Be-

wegung häufig erkennen wird, so ist doch peinlichste Sorgfalt beim ultramikroskopischen Arbeiten geboten. — Die große Schwierigkeit, ein optisch leeres Gesichtsfeld zu erhalten, darf aber nicht verschwiegen werden.

Als Deckgläser für obige Kammer sind solche aus Quarz von  $\frac{3}{4}$  mm Dicke zu verwenden. Die üblichen Reinigungsmittel (Putzlappen, Pinsel, Hollundermark) versagen; es trennen sich von ihnen Teilchen ab, die sehr stören können. Kratzer, Risse und Unreinlichkeiten, die durch die trockene Reinigung entstehen, erhöhen die Adsorption von Kolloiden an der festen Wand und geben auch unabhängig von den kolloiden Teilchen eigene ultramikroskopische Bilder. Man sollte deshalb Kammer und Deckgläser stets folgendermaßen reinigen: Nichts wird mit der Hand angefaßt; nur Pinzetten mit Platinspitzen oder eine Schlinge von Platindraht dürfen verwendet werden. Die Stücke werden mit Reispapier, das mit etwas Seifenlösung getränkt ist, abgerieben, dann mit Wasser abgespült. Nun kommen die Stücke je nach der chemischen Natur der vorausgegangenen Verunreinigung für einige Minuten in ein geeignetes Lösungsmittel (heiße Salpetersäure oder fast zum Sieden erhitzte Mischung von konzentrierter Schwefelsäure und Natriumbichromat). Dann wird mit Ultrawasser gut abgespült. Das Wasser wird durch Ultraalkohol entfernt und über einer kleinen Bunsenflamme getrocknet. Zweckmäßig ist es auch, statt dessen über die trockenen Quarzflächen Ätherkollodium zu gießen und vor Staub geschützt trocknen zu lassen. Mit einem scharfen Messer trennt man dann die Kollodiumhaut durch und zieht sie von einer Ecke aus ab; sie nimmt die Verunreinigungen mit.

Beim Einschrauben von Kammer und Deckglas in den Halter vermeide man zu starkes Zusammenschrauben. Es entstehen sonst Spannungen, die sich ruckweise ausgleichen und Strömungserscheinungen zur Folge haben, die sehr stören.

Der Sockel der Kammer ist so geschliffen, daß der Abstand zwischen Deckglas und Sockel 2—6  $\mu$  beträgt; je nachdem die Verschraubung angezogen wird, ist der Abstand größer oder kleiner.

Besondere Schwierigkeiten bietet die ultramikroskopische Untersuchung von Trockenpräparaten. Es gibt kein Material, weder irgend eine Glassorte noch Quarz, das nicht, selbst bei sorgfältigster Polierung, zahlreiche leuchtende Punkte aufweist. — Am besten bewährten sich nur, nach einem Vorschlag von Siedentopf, gewöhnliche Objektträger auf die mit Kanadabalsam dünne Glimmerblätter besten Materials aufgeklebt sind. Frische Kristallflächen besitzen optisch leere Oberfläche. — Vor Benutzung spaltet man mit dem Messer eine Glimmerfläche ab und streicht dann das zu untersuchende Objekt auf die frische Glimmerfläche. — Häufig muß man mehrere solche Glimmerobjektträger durchprüfen bzw. von neuem Glimmerflächen abziehen, bis man einen mit wenig Teilchen im Gesichtsfeld findet.

Als Immersionsflüssigkeit verwendet man zwischen Kondensator und Kammer bzw. Objektträger Wasser oder Glycerin; zwischen Objektiv und Objektträger Glycerin.

Zur direkten Untersuchung im Ultramikroskop eignen sich nur solche Gebilde, deren Brechungskoeffizient erheblich von dem des Wassers abweicht. Deshalb bleiben die meisten hydrophilen Kolloide, sowie zahlreiche organisierte Gebilde auch im Ultramikroskop unsichtbar. Um auch diese sichtbar zu machen, haben Bechhold\*) und Villa eine Methode angegeben, welche auf folgenden Überlegungen beruht: Goldsalze werden von Proteinen gebunden; die Lösung oder Suspension wird deshalb mit Goldchlorid versetzt und der Überschuß davon auf dem Ultrafiltertiegel nach Bechhold-König ausgewaschen. Bringt man nun die vergoldeten Gebilde auf einen Objektträger und verbrennt sie darauf, so bleibt eine Goldpseudomorphose zurück, die aber in vielen Fällen noch nicht die Sichtbarkeitsschwelle für das Ultra-



mikroskop erreicht. Die Goldkeime werden deshalb in einer Hiegeschen Goldlösung verstärkt, aus der sich Gold nur an vorhandenen Keimen ablagert, aus der sich aber keine neuen Goldkeime bilden. — Auf diese Weise ist es möglich, subvisible Gebilde (phagiierte Bakterienkopusteln, Albuminmolekularaggregate u. a.) dem Auge sichtbar zu machen (Einzelheiten vgl. bei Bechhold und Villa sowie Bechhold und Sierakowski).

Einen gewissen Einblick in die Form der untersuchten Gebilde gewinnt man durch die Szegvarische Azimutblende. Dies ist eine Art Schlitz von veränderlicher Breite, den man am Kardiodkondensor anbringen und beliebig drehen kann. Dadurch erzielt man eine einseitige Beleuchtung der untersuchten Objekte; man bemerkt dann Intensitätsänderungen des abgebeugten Lichts, aus denen man auf gewisse Abweichungen von der Kugelgestalt Rückschlüsse ziehen kann.

Die optischen Methoden zur Untersuchung der Anisotropie\* von Kolloiden sind von H. Zocher\*<sup>2)</sup> zusammenfassend dargestellt.

Die meisten optischen Firmen bringen heute Ultramikroskope auf den Markt, die zwar in Einzelheiten von den hier beschriebenen abweichen, jedoch nach demselben Prinzip gebaut sind.

Die Röntgenspektroskopie hat zwar der Kolloidforschung gewaltige Fortschritte gebracht, die instrumentellen Einrichtungen dazu stellen jedoch so hohe Anforderungen (nicht nur an Geldmitteln), daß sie vorläufig nur auf wenige Institute beschränkt bleiben dürfte. Ich sehe deshalb hier von einer Beschreibung der Technik ab.

## II. Teil.

# Die Biokolloide.

---

Außer Wasser, den anorganischen Salzen und einigen wenigen organischen Stoffen, wie z. B. Harnstoff und Zucker, kommen im pflanzlichen wie im tierischen Organismus nur Kolloide vor und diese letzteren überragen ganz außerordentlich die Menge der Kristalloide, wenn wir vom Wasser absehen. — Dies wird uns verständlich, wenn wir die Rolle der Kristalloide und Kolloide im Organismus betrachten. Wir können ein lebendes Gebilde mit einer Stadt vergleichen. Die Kolloide sind die Häuser, die Kristalloide die Menschen, welche sich in den Straßen bewegen, in den Häusern verschwinden, wieder auftauchen, Bauten einreißen und errichten. Die Kolloide sind das Stabile im Organismus, die Kristalloide das Mobile, die überall hingelangen, Heil oder Unheil anstiften können. Daher kommt es auch, daß wir organische Kristalloide nur in geringer Zahl und Menge innerhalb des Organismus finden, weil sie stets nur einem vorübergehenden Zweck dienen. Dem wichtigsten organischen Kristalloid, dem Zucker, begegnen wir bei den Pflanzen auf seinem Weg von der Entstehungsstätte zu den Verbrauchsstellen oder den Depots, den Knollen, Rüben, Früchten usw., wo er in die unlösliche Form der Kohlehydrate, in die Stärke und verwandte Produkte verwandelt oder ihm der Rückweg abgeschnitten wird, indem der Stengel, an dem die Frucht hängt, eintrocknet. Auf diesem Weg können wir manchmal große Zuckermengen abzapfen, wie bei der Birke, dem Ahorn, der Palme, wenn sie „im Saft“ stehen. Wird er in den Depots wieder aus irgendwelchen Gründen mobil gemacht, so können allerdings sehr große Mengen Zucker auftreten. Bei den wild wachsenden Pflanzen erreichen diese Zuckermengen selten eine erhebliche Größe; anders bei Kulturgewächsen, wo durch Züchtung, ohne Nutzen für die Pflanze, auf Zucker hingearbeitet wird, z. B. bei Zuckerrüben, Zuckerrohr und auch bei unseren anderen Rüben. Zuweilen kann auch ein bestimmter biologischer Zweck mit der Zuckerbildung verbunden sein, z. B. bei der Zuckerbildung in den Früchten behufs Verbreitung derselben. Die Frucht ist stets der biologische Endzweck; sie dient nicht der Erhaltung des Individuums, sondern der Art. Deshalb kann uns die Entstehung größerer Mengen eines Kristalloids, wie des Zuckers, in den Früchten nicht überraschen; die Früchte haben für das Pflanzenindividuum ihre Rolle ausgespielt. Im übrigen treffen wir die Kohlehydrate lediglich in kolloider,

meist sogar in unlöslicher Form. Ich erinnere an die Stärke, die Zellulose und an die Gummiarten.

Ebenso wie der pflanzliche, hat auch der tierische Organismus die Fähigkeit, die Kohlehydrate in Kristalloide überzuführen. Fermente verwandeln die Stärke in Zucker, ja selbst die gegen chemische Eingriffe so widerstandsfähige Zellulose wird besonders im Darm der Pflanzenfresser löslich gemacht, um in das Innere des Tieres gelangen zu können. Sobald jedoch die kristalloiden Formen der Kohlehydrate die Darmwand passiert haben, werden sie dem Hauptdepot, der Leber, zugeführt, wo sie in der kolloiden, der unbeweglichen Form, als tierische Stärke, Glykogen, liegen bleiben. Auch in den meisten anderen Organen finden wir Glykogen, während die mobile Form der Kohlehydrate, der Traubenzucker, nur in minimalen Mengen (0,08—0,12%), also nur so viel, als gerade zu Kraftzwecken verbraucht wird, vorkommt.

Auch die Fette kennen wir in einer echten löslichen Form (z. B. als Seifen) bei den Pflanzen nur beim Keimen der Samen, bei den Tieren vielleicht nur in dem Augenblick, in dem sie durch den Darm in das Innere gelangen wollen. Kaum haben sie jedoch den Darm passiert, so werden sie sogleich wieder in die kolloide Form, die Emulsion, verwandelt und ihrem Depot zugeführt.

Das Gleiche wie für die vorgenannten Stoffe gilt für die Eiweißkörper. Kristalloide Spaltungsprodukte derselben treffen wir wieder im keimenden Samen und in minimalen Mengen auf den Transportwegen, bei den Pflanzen das Asparagin, beim Tier u. a. Harnstoff, Harnsäure, Ammonsalze. Der Organismus bemüht sich auf das äußerste, die kolloide Form zu wahren. Kaum haben die im Magen und Darmlumen zerlegten kristalloiden Eiweißspaltungsprodukte die Darmwand passiert, so werden sie sofort in die kolloide Form zurückverwandelt, um ihnen den Rückzug abzuschneiden. Erst den kristalloiden Verbrennungsprodukten ist der Weg nach außen als Harn durch die Niere wieder gestattet.

Die physiologische Chemie pflegt die Rolle der Kohlehydrate, Fette und Eiweißkörper getrennt von der des Wassers und der anorganischen Salze zu behandeln. Die Lehre von den Biokolloiden kann das nicht, denn das Wasser und die Salze sind ein wesentlicher Bestandteil der Kolloide; ohne sie existieren keine Kolloide im Organismus, sie bedingen den für das lebende Kolloid charakteristischen Quellungs Zustand. Bei Zellen mit echten Membranen bedingen die Salze auch manchmal das Gleichgewicht im osmotischen Druck innerhalb und außerhalb der Zelle. Durch diese Generaleigenschaft erklärt sich jedoch keineswegs die Notwendigkeit der verschiedenartigen Anionen und Kationen (K, Na, Ca, Mg, Cl, SO<sub>4</sub>, PO<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>); das Gleichgewicht im osmotischen Druck ließe sich durch jeden beliebigen Nichtelektrolyten, z. B. durch Zucker herstellen, und doch kann man durch eine isotonische Zuckerlösung keine Zelle am Leben erhalten. Die anorganischen Salze haben spezifische Beziehungen zu gewissen Organen, auf die wir

später noch zurückkommen werden; sie sind der Ausdruck für den eigentümlichen scharf eingehaltenen physikalischen Zustand, den die Eiweißkörper, Kohlehydrate usw., aus denen jene Organe bestehen, bei Gegenwart bestimmter Wasser- und Salzmengen annehmen.

Die Chemie im allgemeinen und die physiologische Chemie im speziellen bemühen sich, den Bau einer chemischen Substanz im einzelnen zu erforschen und daraus ihre Eigenschaften zu erklären; sie spaltet, baut auf, vergleicht die zusammengeschiedeten Stücke mit dem Original, ob sie ihm gleichen oder verschieden sind. Leider ist sie von diesem Ziel, soweit es die kolloiden Bestandteile des Organismus, insbesondere die Kohlehydrate und Eiweißkörper betrifft, noch sehr weit entfernt. Hier greift die Kolloidchemie ein und sucht die Eigenschaften der fertigen Substanz in ihren Leistungen zu verstehen und womöglich zu beherrschen. Die Kolloidchemie befaßt sich nicht mit den Maschinenelementen, sondern mit der fertigen Maschine. Der Chemiker spaltet die Eiweißkörper in Polypeptide, Aminosäuren usw., der Erforscher der Biokolloide vermeidet tiefere Eingriffe, er sucht die Bausteine möglichst intakt zu halten, studiert ihre äußere Form, die chemischen Angriffspunkte, die das unverletzte Teilchen bietet, sein Verhalten gegen Veränderungen, die unter normalen und pathologischen Umständen, sowie durch pharmakologische Eingriffe auftreten können.

Und noch eines möchte ich hier betonen: Die Stoffe, von denen die physiologische Chemie ausgehen kann, kommen nur in seltenen Fällen im Organismus vor. Das Serumalbumin und -globulin, die Stärke, ein Teil der Fette, sind zweifellos Stoffe, die man vom Organismus zu trennen vermag, ohne daß eine ihrer wesentlichen Eigenschaften verloren geht; sie gehören aber zu den Ausnahmen. Was wir im übrigen beim physiologischen Chemiker antreffen, sind Substanzen, die bereits eine erhebliche Änderung erlitten haben. Der Organismus kennt keinen Leim, keine Histone und kein Myosin; wenn wir auch ganz genau die chemische Konstitution des Leimes wüßten, so vermöchten wir auf Grund dessen doch noch nichts über die Eigenschaften und die Funktion des Knorpels und der Fibrillen des Bindegewebes auszusagen, aus denen er entstanden ist. Aber auch ohne die chemische Konstitution des Leimes zu kennen, wäre es denkbar, daß wir nur durch die Methoden der Kolloidforschung eine Reihe von Beobachtungen sammeln, die uns wertvolle Aufschlüsse über den chemischen Mechanismus jener Gewebe geben. —

Auf Grund der Arbeiten von Emil Fischer war man bis vor wenigen Jahren der Ansicht, daß die Biokolloide höchst komplizierte Molekeln besitzen müßten. Die Forschungen von Abderhalden, Bergmann, R. O. Herzog, K. Hess, P. Pfeiffer, H. Pringsheim und Stiasny weisen jedoch auch noch auf andere Möglichkeiten hin. Durch röntgenographische Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß Stärke und Zellulose (Kohlehydrate) sowie Seide (Protein) z. Teil kristalline Struktur besitzen. Sie haben es höchst wahrscheinlich bewirkt, daß die kristallinen Bestandteile relativ einfache Konstitution besitzen, daß in den lange bekannten allgemeinen Formeln der Stärke und

Zellulose ( $C_6H_{10}O_5$ ) $_n$  das  $n$  nur eine kleine Zahl ist. Es besteht ferner die Wahrscheinlichkeit, daß diese relativ einfachen Molekeln nicht durch irgendwelche Kondensationen zu komplizierten Molekeln verschweißt sind, sondern lediglich durch Nebervalenzen zusammengehalten werden. Auch für Zellulose, Seide und Proteine liegt diese Art der Auffassung durchaus im Bereich der Wahrscheinlichkeit.

Diese Annahmen sind jedoch durchaus nicht unbestritten. Forscher wie Kurt H. Meyer\*) und H. Mark, Staudinger\*), Johner und Singner u. a. führen gewichtige Gründe dafür an, daß die Molekeln der Biokolloide aus sehr langen Ketten bestehen, die nebeneinander gelagert durch Mizellarkräfte zusammengehalten werden.

Es wird eine Zeit geben, wo die ältere physiologische Chemie und die neue Chemie der Biokolloide sich begegnen, wo der Tunnel, der von entgegengesetzten Seiten angeschlagen wird, durchbrochen ist. Zunächst aber wollen wir versuchen, uns mit den Eigenschaften des intakten kolloiden Teilchens bekannt zu machen. In diesem Sinne bitte ich die folgenden Kapitel über Kohlehydrate, Fette und Eiweißkörper aufzufassen.

---

## Kapitel VIII.

### Kohlehydrate.

Wie schon der Name sagt, rechnet man zu den Kohlehydraten eine Gruppe von Körpern, die Kohlenstoff und die Elemente des Wassers, d. h. Sauerstoff und Wasserstoff im Verhältnis 1 : 2 enthalten. — Diese Definition ist zwar heute nicht mehr ganz zutreffend, da es auch Kohlehydrate gibt mit anderem Verhältnis Sauerstoff zu Wasserstoff (z. B. Methylpentosen); für die übergroße Mehrzahl hat sie aber noch ihre Gültigkeit.

Die niederen Glieder dieser Gruppe, die kristalloiden, wasserlöslichen Zuckerarten sind insbesondere durch die Forschungen Emil Fischers auch in ihrer Konstitution großenteils bekannt. Der Konstitutionsermittlung der höheren kolloiden Glieder dieser Gruppe, der Saccharokolloide, stellen sich die gleichen Schwierigkeiten, wie der aller kolloiden Stoffe, entgegen. Es gibt zur Zeit keine Mittel, um über die Reinheit, die Einheitlichkeit des untersuchten Materials und seiner Derivate ins klare zu kommen. Zwar kennen wir einzelne kolloide Kohlehydrate, die aus ihrer Lösung kristallisiert zu erhalten sind, z. B. Inulin, das sogar von Natur aus kristallinisch auftritt; aber von ihnen gilt das, was wir auf S. 80 im allgemeinen von kristallisierenden Kolloiden gesagt haben.

Immerhin eröffnen uns die röntgenographischen Methoden und die neueren strukturechemischen Forschungen hoffnungsvolle Ausblicke für die Aufklärung dieser Stoffe.

Nach der Häufigkeit ihres Vorkommens gemessen, sind die wichtigsten Saccharokolloide die pflanzliche und die tierische Stärke (das Glykogen),

sowie die Zellulose. In zweiter Linie wären zu nennen die Gummiarten und die Pflanzenschleime. Die ebenfalls meist kolloiden Dextrine sind bereits Spaltungsprodukte der Stärke.

Die enorme Verwendung der Stärke (man denke an die Nahrungsmittel, Getreide, Kartoffel, an die Gärungsindustrie, Bier, Branntwein, als Appreturmittel, Klebstoffe usw.) und der Zellulose (Textilindustrie, Papierfabrikation) hat uns eine Fülle von Einzelkenntnissen vermittelt. Erst die letzte Zeit jedoch zeigt Ansätze zu einer Erkenntnis von allgemeineren Gesichtspunkten.

Die Stärke, welche wir aus den Stärkekörnern erhalten, ist ein weißes Pulver, das auf Grund seines Röntgenogramms (R. O. Herzog<sup>\*3</sup>), Polanyi und Jancke) kristalline Struktur besitzt. Seine große Oberflächenentwicklung verleiht ihm eine sehr starke Adsorptionsfähigkeit. Unter dem Einfluß des elektrischen Stromes wandert sie zur Anode; auch chemisch zeigt sie sauren Charakter, indem sie lösliche Alkalien (mit Ausnahme von  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) und Hydroxyde von Schwermetallen adsorbiert, wobei sie damit vielleicht Amylate bildet. Säuren und Salze adsorbiert sie hingegen nicht (A. Rakowski<sup>\*</sup>).

In kaltem Wasser aufgeschwemmt bleibt das ursprüngliche Stärkekorn fast unverändert; bei höherer Temperatur quillt es (s. Abb. 57, S. 199) und bildet bei einer für die betr. Stärkeart charakteristischen Temperatur (Kartoffelstärke  $65^\circ$ , Reisstärke  $80^\circ$ ) eine Gallerte, den Stärkekleister; in verdünnten Lösungen (1% Stärkemehl) erhält man eine sehr viskose Flüssigkeit. Der sich bei der Verkleisterung abspielende Prozeß besteht darin, daß sich das Stärkekorn in kleinere Mizellarverbände auflöst und schließlich in Primärteilchen zerfällt.

Das von verschiedenen Forschern gefundene Molekularaggreatgewicht der Stärke schwankt je nach Behandlungsmethode und Pflanzensorte zwischen 77500 (Mais) und 260000 (*Marantha arundo*).

Bei der Quellung tritt starke Volumverminderung ein, wie H. Rodewald<sup>\*</sup>) gezeigt hat, d. h. das Volumen der gequollenen Stärke ist kleiner als das Volumen der trockenen Stärke + dem Volumen des zur Quellung benötigten Wassers. Diese Kontraktion beträgt bei 20% Wasseraufnahme rund 8%. — Mit der Quellung ist Wärmeentwicklung verbunden, sie beträgt nach E. Wiedemann<sup>\*</sup>) und Ch. Lüdeking 6,6 cal. pro g. — H. Rodewald<sup>\*</sup>) hat auch dieses Phänomen eingehender studiert und eine Abnahme der Wärmeentwicklung mit Zunahme des Wassergehalts gefunden.

Die Quellung der Stärke und ihre Verkleisterung, die Hydratation, sind Analoga zu den Quellungsvorgängen bei den eiweißartigen Körpern, die das Vorspiel zum hydrolytischen Abbau bilden.

Durch Elektrolyte, besonders Laugen, wird die Quellbarkeit der Stärke begünstigt, so daß bereits bei viel niedrigerer Temperatur Quellung eintritt. Hierbei sind vor allem die Anionen maßgebend, und zwar in ähnlichen lyotropen Reihen, wie wir sie z. B. auch beim Säurealbumin (s. S. 171) finden (M. Samec<sup>\*1</sup>)).

Auf Grund der Arbeiten, welche hauptsächlich mit den Namen E. Fouard, G. Malfitano\*) und Moschkoff, L. Maquenne, sowie M. Samec\*<sup>2</sup>) und seinen Schülern verknüpft sind, wissen wir, daß das Stärkekorn aus zwei Teilen besteht, dem Amylopektin als Hülle und der Amylose als Kern. — Das Amylopektin enthält Phosphorsäure (0,175 %  $P_2O_5$ ) in esterartiger Bindung; es ist die kleisterbildende Komponente des Stärkekorns. Samec nimmt an, daß die Phosphorsäure die Gallertbildung bedinge. Das Amylopektin ist negativ geladen. — Die Amylose bildet im Wasser eine dünnflüssige Lösung; sie kann vollkommen frei von Mineralstoffen erhalten werden und hat im elektrischen Potentialgefälle keine Wanderungsrichtung.

Unter Einwirkung verdünnter Säuren oder diastatischer Fermente, sowie von Bakterien (z. B. *Bacillus macerans*) zerfällt die Stärke unter Wasseraufnahme stufenweise in kleinere Bruchstücke, in lösliche Stärke, verschiedene Dextrine, die teilweise kristallisieren, und schließlich in Traubenzucker. Je gröber die Bruchstücke sind, um so mehr kolloiden Charakter haben sie.

Die Dextrine stehen an der Grenze zwischen den Kolloiden und den Kristalloiden. Durch dichte Ultrafilter (10%ige) werden Handelsdextrine, welche Gemische verschieden großer Bruchstücke von Stärke sind, noch zum größeren Teil zurückgehalten (H. Bechhold\*<sup>4</sup>)).

Das bekannteste Reagens auf Stärke ist Jod, von dem sie in der Kälte blau gefärbt wird; beim Erhitzen verschwindet die Färbung. Früher nahm man an, daß Jod mit Stärke eine chemische Verbindung bilde. Die neueren Forschungen haben aber überzeugend bewiesen, daß die blaue Jodstärke eine Adsorptionsverbindung ist, bei der das Jod, je nach Länge der Einwirkung in die Stärkemizelle eindiffundiert ist.

Es gibt noch zahlreiche andere Substanzen, welche die Jodreaktion geben, wie z. B. Lanthanazetat, Saponarin (ein Glykosid), Narceïn usw. — Am überzeugendsten für die Charakterisierung der Jodreaktion sind die Erscheinungen an der Cholsäure. So lange diese in echter Lösung ist, bemerkt man keine Farbänderung; erst beim Auskristallisieren oder amorphen Ausfällen, also beim Zusammentreten von Molekeln zu Aggregaten bzw. Mizellen, bildet sich blaue Jodcholsäure.

Die verschiedenen Stärkearten und ihre Abbauprodukte unterscheiden sich durch die Farbnuance der Jodreaktion. Die Amylose färbt sich mit Jod rein blau, das Amylopektin violett.

Wird die Stärke abgebaut, so geben die Spaltprodukte mit Jod Farbenreaktionen von violettrot über weinrot nach gelbrot, bis schließlich die Färbung ganz aufhört. Früher glaubte man danach die verschiedenen Dextrine unterscheiden zu können (Erythro-dextrine, Achroo-dextrine usw.); heute wissen wir jedoch, daß die Dextrine undefinierbare Mischungen von Abbauprodukten sind. —

Andere Stärkearten färben sich mit Jod gelb, wie z. B. Inulin; Glykogen gelbbraun bis tiefrot. Auch Cholsäure kann mit Jod eine braune Färbung geben; andererseits gibt Stärke bei Abwesenheit von Jodiden mit Jod eine

Braunfärbung. Zugabe von gewissen Salzen, z. B. von Jodkalium, kann die Färbung der Jodstärke nach rot oder gelb verschieben. — Die Farbreaktion der Stärke und ihrer Abbauprodukte mit Jod ist eben nicht der Ausdruck einer chemischen Verbindung, sondern einer Adsorption, deren Farbton abhängig ist von dem Dispersitätsgrad des Substrats.

Wie schon S. 152 erwähnt, wurde für die Stärke kristalline Struktur nachgewiesen. Wir müssen somit annehmen, daß der Grundsubstanz der Stärke eine relativ einfache chemische Konstitution zukommt, und daß die „Elementarmolekel“ oder die Elementarmolekeln zu Mizellen zusammen-treten, welche in letzter Linie die Stärkemizelle darstellen. Dabei mag es offen bleiben, ob nicht die durch Röntgendiagramm nachgewiesenen Kristalle durch eine amorphe Substanz verkittet sind.

Die organische Chemie ist zur Zeit auf das Intensivste bemüht, die chemische Konstitution der Elementarmolekeln aufzuklären (näheres darüber bei Karrer\*). Vermutlich ist der Grundkörper der Amylose ein Maltose-anhydrid  $C_{12}H_{20}O_{10}$ , das durch irgendwelche Kräfte zu 2, 4 oder 6 Gruppen zusammengekettet die Elementarmolekel bildet. Sehr zugunsten dieser Annahme spricht die Tatsache, daß durch Aufspaltung von Stärkelösung vermittels des *Bacillus macerans* kristallisierte Amylosen erhalten wurden, für welche obige Annahmen zutreffen. — Über die chemische Grundsubstanz des Amylopektins ist noch nichts näheres bekannt. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß dies die Kittsubstanz für die kristalline Amylose ist.

Der Stärke nahe verwandt ist das Inulin, das Reservekohlehydrat in den Knollen der Dahlien, der Artischocken, in der Wurzel von *Inula Helenium*, der Zichorie u. a. Im Gegensatz zur Stärke gibt Inulin in Wasser ohne Kleisterbildung eine kolloide Lösung und findet sich daher im Preßsaft und in wäßrigen Auszügen dieser Pflanzenorgane. Es kann in doppelbrechenden Sphärokristallen gewonnen werden. Es bildet molekulardisperse Azetate, die sich nach Pringsheim und Arnowsky in unverändertes Inulin zurückverwandeln lassen. Heute kann als sicher angenommen werden, daß Inulin aus nur zwei Zuckerresten („Individualgruppen“ Bergmanns) besteht, die durch Nebervalenzen zu Molekülen höherer Ordnung zusammengehalten werden.

Außer den genannten hat man noch eine Reihe von Stärkearten unterschieden, die teilweise in ihren letzten Spaltungsprodukten, den Zuckerarten, gewisse Unterschiede zeigen, die aber kolloidchemisch noch gar nicht untersucht sind.

Die tierische Stärke, das Glykogen, findet sich vor allem in der Leber und sehr verbreitet im Muskelgewebe. Nahe verwandt mit ihm ist das pflanzliche Glykogen, welches sich vor allem in Pilzen findet.

Das Glykogen hat in seiner biologischen Funktion viel Ähnlichkeit mit der pflanzlichen Stärke und steht in seinen kolloiden Eigenschaften zwischen dieser und dem Inulin. Es quillt in kaltem Wasser und bildet mit diesem ein opaleszierendes Hydrosol (keinen Kleister); es besitzt negative Ladung (Z. Gatin-Gruszevska\*).



Sein Molatgewicht wurde zuletzt von Samec\*) und Isajevič zu 114000 gefunden, also ähnlich dem von Pflanzenstärke. — Im Gegensatz zur letztern zeigt es jedoch im Röntgendiagramm keine kristalline Struktur. — Wie pflanzliche Stärke, so ist auch Glykogen phosphorhaltig und läßt sich durch Elektrodialyse in zwei Fraktionen zerlegen, von denen die eine in Lösung bleibt, die andere ausflockt.

Die Jodadsorptionsverbindung ist bei Leberglykogen kastanienbraun, bei Muskelglykogen violett.

Durch Säuren und Fermente wird auch Glykogen aufgespalten, und wir finden je nach dem Grade der Hydrolyse alle Arten von Bruchstücken von den hochkolloiden bis zu dem leicht diffundierenden Traubenzucker.

An dieser Stelle seien auch die Glukoside erwähnt. Dies sind Verbindungen von Körpern der aliphatischen und der aromatischen Reihe mit Zuckerarten, die durch Säuren oder durch Fermente in diese Bestandteile aufgespalten werden können. In der Pflanzenwelt gehören dazu pharmakologisch und toxisch hoch wirksame Substanzen, wie die Digitalisglukoside, das Phloridzin, die Saponine, und auch im tierischen Organismus sind verschiedene Glukoside aufgefunden, z. B. das Cerebron aus dem Gehirn des Menschen. Während manche Glukoside, z. B. Amygdalin, Myronsäure, ausgesprochen kristalloid sind, haben wieder andere, z. B. die Saponine, durchaus kolloiden Charakter. — Da wir über die biologische Bedeutung der Glukoside sehr wenig wissen, so ist auch vorderhand noch nichts darüber zu sagen, welche Rolle bei den einen die kristalloide, bei den anderen die kolloide Form spielt.

Zu den Kohlehydraten gehören auch die Gummiarten, welche in der Pflanzenwelt sehr verbreitet sind. Einige von ihnen dürften in mancher Hinsicht eine ähnliche Rolle spielen, wie in der Tierwelt das Fibrin: indem sie beim Austritt aus einer Wunde erstarren, verschließen sie dieselbe. — Am bekanntesten sind unter den Gummiarten das Gummi arabicum, Carragheen und der Kirschgummi; von besonderer Bedeutung für den Bakteriologen ist der Agar aus einigen ostasiatischen Algenarten. — Schließlich sind hier noch die Pflanzenschleime zu nennen, welche im Gegensatz zu den eigentlichen Gummiarten in Wasser wenig oder nicht löslich sind.

Die Gummiarten sind die typischsten Vertreter der hydrophilen Kolloide; sie quellen meist in Wasser zu Gallerten und gehen bei Vermehrung des Wasserzusatzes meist ohne deutliche Grenze in Sole über. Temperaturerhöhung verschiebt diese Grenze zugunsten des Solzustandes, doch ist es nicht gleichgültig, in welchem Quellungszustand die Erwärmung erfolgt. Hat man z. B. Agar in kaltem Wasser längere Zeit quellen lassen, so erhält man bei Erwärmung sofort eine homogene Flüssigkeit; erhitzt man jedoch sofort trockenen festen Agar mit Wasser, so erhält man eine klumpige Aufschwemmung von Agar in Wasser, die sich nur sehr langsam zu einem gleichmäßigen Sol verteilt. Offenbar ist es erforderlich, daß jedes Agarteilchen bereits vor der Erwärmung die ganze für seine Verflüssigung nötige Wassermenge in seiner

Umgebung hat. Ähnliche Vorgänge spielen sich bei der Lösung jedes hydrophilen Kolloids ab (Gelatine, Albumin usw.).

Auf die Bestimmung des osmotischen Drucks von Gummilösungen ist m. E. nicht viel zu geben, da die Elektrolytspuren, welche nicht zu entfernen sind, genügen, um denselben vorzutäuschen. Versuche über elektrische Überführung sowie Bestimmungen von Diffusionskoeffizienten an Gummiarten sind mir nicht bekannt.

Die Gummiarten setzen im allgemeinen die Oberflächenspannung von Wasser herab. Einige Gummiarten sollen jedoch nach Zlobicki\*) die Oberflächenspannung des Wassers erhöhen.

Für die Quellung und Entquellung der Gummiarten, insbesondere des Agar, gilt das, was S. 70 u. ff. über Quellung gesagt ist. — Bei ihrer Quellung wird Wärme frei; so fanden E. Wiedemann\*) und Ch. Lüdeking für Gummi arabicum 9,0 cal, für Tragantgummi 10,3 cal pro Gramm, desgleichen fand Wo. Pauli\*<sup>1</sup>) beim Quellen von Carrageen eine Temperaturerhöhung.

Die Bedeutung von Kristalloiden für die Quellung und den Quellungszustand ist hauptsächlich an Gelatine studiert. Für die Gummiarten, mit Ausnahme des Agar, sind uns keine bezüglichen Untersuchungen bekannt. Wenn auch mit Wahrscheinlichkeit manche Übereinstimmungen bestehen, so ist ein vollkommener Parallelismus doch nicht anzunehmen. So wird z. B. der Schmelzpunkt von Gelatine durch Traubenzucker und Glycerin erhöht, während der von Agar herabgesetzt wird; Kochsalz erhöht den Schmelzpunkt von Agar und erniedrigt den von Gelatine (H. Bechhold\*<sup>2</sup>) und J. Ziegler).

Das Gelatinierungsvermögen von Agar ist ein sehr hohes; noch 1 g im Liter gelatiniert bei 0°. Dieses hohe Gelatinierungsvermögen veranlaßte Robert Koch, seine Bakteriennährböden aus Agar herzustellen und ermöglichte es, Bakterienkulturen auf festem Nährboden bei Bluttemperatur zu züchten; die anfangs verwendeten Gelatinenährböden schmolzen bei 37°, konnten deshalb nur bei Zimmertemperatur Verwendung finden.

Auch bei Agar verändern Elektrolyte wie Nichtelektrolyte die Gelatinierungszeit: Nitrate, Jodide, Rhodanide, Benzoate, Harnstoff, Thioharnstoff verlängern; Chloride, Bromide, Azetate und Salze mehrbasischer Säuren verkürzen sie.

Was der Knochen für den Körper des höheren Tieres ist, bedeuten die Zellulose für die Pflanze und das Chitin für Insekten, Krebse, manche Würmer und zahlreiche andere niedere Tiere, ja sogar für manche Bakterien. Sie bilden deren Gerüst, erhalten die Form. Sollen sie diese Funktion erfüllen, so müssen sie gegen die chemischen Einflüsse der Körpersäfte unempfindlich und dürfen nicht quellbar sein. Während wir nur in wenigen Fällen Fette und noch seltener Eiweißkörper bzw. leimartige Bestandteile unter ganz besonders günstigen Verhältnissen, z. B. in dem Wüstenklima Ägyptens, Jahrtausende erhalten sehen, gehören Holzfunde keineswegs zu den Seltenheiten. Holz, und zwar unverkohlt, ist ein häufiges Fundobjekt nicht nur der ägyptischen Archäologen und des Reisenden in den Sandwüsten Turans, auch in unseren

Klimaten hat es sich häufig sogar im Wasser erhalten. Eichene Brückenpfosten fanden sich aus der Römerzeit im Rhein, Holzverschalungen und Holzeimer in den Brunnen der Saalburg, Bootreste der Pfahlbauer in den Schweizerseen, und solche der Wikinger in den Torfmooren Norddeutschlands und Jütlands. — Die Formbeständigkeit, d. h. die geringe Quellbarkeit, macht das Holz neben Stein, Metall und Knochen geeignet zu Gebrauchszwecken.

Die Zellulose, der Hauptbestandteil des Holzes, ist eben äußerst inaktiv und erst scharfer chemischer Einwirkung oder spezifischen Fermenten (Bakterien im Darm der Wiederkäuer) gelingt es, sie zu spalten und in lösliche Zuckerarten (hauptsächlich Traubenzucker) überzuführen.

Die große Widerstandsfähigkeit gegen Lösungsmittel ist der Grund, warum wir bisher über den Bau der Zellulose noch wenig unterrichtet waren. Allerdings haben uns die röntgenspektrographischen Untersuchungen gewisse Einblicke vermittelt, aus denen sich ergibt, daß der natürliche Zellstoff kristalline Struktur besitzt (R. O. Herzog\*<sup>2</sup>), Jancke und Polanyi\*<sup>3</sup>). Die faserförmige Struktur der Zellulose ist wohl auf die Orientierung der stäbchenförmigen Kriställchen parallel der Längsachse der Faser zurückzuführen (vgl. Quellungsverhältnisse der Zellulosefaser S. 73). — Durch Lösung der Zellulose (z. B. durch Kupferoxydammoniak) bleiben die Kristalle erhalten, aber ihre Parallellagerung wird zerstört: es tritt ein Röntgendiagramm auf, das auf regellos gelagerte Kristalle schließen läßt. Darauf ist die geringere Festigkeit der Kunstseide und ihr ungünstiges Verhalten beim Waschen zurückzuführen. Allerdings ist es gelungen, durch Ziehen (wie beim Drahtziehen), Pressen und Dehnen den Kriställchen der Kunstseide wieder eine gewisse Parallellagerung aufzuzwingen und dadurch ihre Eigenschaften zu verbessern. —

Der einfachste Baustein des Zellstoffs dürfte die Zellobiose sein, ein Disaccharid, welches aus 2 Traubenzucker-(Glukose)resten besteht. Es ist nicht wahrscheinlich, daß die Zellulosemolekel sehr groß ist, sondern, daß wenige (vielleicht nur zwei) Zellobiosemolekeln zu Zellulose zusammentreten. Darauf deuten sowohl die röntgenographischen, als auch die chemischen (K. Hess\*, M. Bergmann\*<sup>1</sup>) Ergebnisse der Zelluloseforschung. Es gelang Zellobioseanhydrid in molekulardisperse, kristallisierende Azetate zu überführen, diese wieder in das zelluloseähnliche Zelluloseanhydrid zu verwandeln und diesen Prozeß beliebig oft zu wiederholen. Bei der Entfernung der Azetylen findet nach Bergmann „nur jene gegenseitige Verfestigung der Zellobioseverbände untereinander statt, welche für die größere Schwerlöslichkeit des freien Kohlehydrats verantwortlich zu machen ist“ und „an dieser Verfestigung der übermolekularen Gitterkräfte sind die Hydroxyle in entscheidender Weise beteiligt“. (Vgl. auch die widersprechenden Ansichten S. 151.)

Die Zellulose besitzt nicht nur ein hohes Adsorptionsvermögen für Farbstoffe, auch echte Suspensionen werden von ihrer Oberfläche angezogen;

deshalb hat Zellulose, ähnlich wie Holzkohle, vielfach Verwendung als Klärmittel und als Filter für trübe Flüssigkeiten gefunden.

Als Reservezellulose bezeichnet P. Karrer das Lichenin, ein Kohlehydrat, das in vielen Flechten, besonders im Isländischen Moos, vorkommt; es scheint aber auch in Samen vieler anderer Pflanzen verbreitet zu sein. Durch kochendes Wasser läßt es sich extrahieren und bildet beim Erkalten eine Gallerte. Durch Jod wird es nicht gebläut, wohl aber das neben ihm in Flechten vorkommende Isolichenin. Lichenin enthält eine kristalline Grundsubstanz; es gibt ein Röntgendiagramm (Herzog und Gonell, E. Ott\*), das für eine obere Grenze der Formel  $(C_6H_{10}O_5)_7$  spricht (P. Karrer\*).

Eine ähnliche Unempfindlichkeit gegen wäßrige Lösungen und Fermente wie der Zellstoff besitzt auch das Chitin, welches aus Krebs- und Hummerschalen, sowie Insektenflügeln, z. B. der Maikäfer, gewonnen werden kann. Chitin findet sich jedoch auch im Pflanzenreich; so bildet es die Zellwände in Pilzen und Flechten. — Chitin ist ein Kohlehydrat, welches eine Amino-Gruppe enthält; sein einfachster Baustein ist das Glukosamin, eine Aminohexose, also ein Aminozucker  $C_6H_{11}O_5NH_2$ . — Das Röntgendiagramm des Chitins weist nach Herzog kristalline Struktur auf (vgl. Kapitel „Integument“).

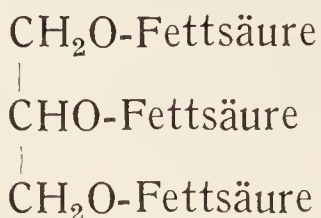
## Kapitel IX.

### Lipoide.

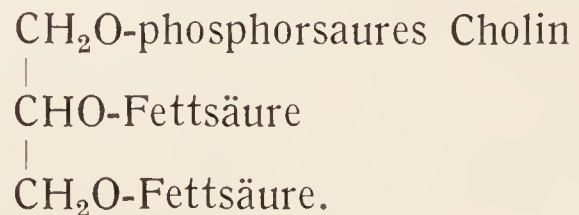
Lipoide ist der Sammelname für fettartige Substanzen<sup>1)</sup>. Viele von ihnen sind dadurch charakterisiert, daß sie von Wasser nicht benetzt werden; doch kommt diese Eigenschaft nicht allen Lipoiden zu.

Die Fette und Öle sind Ester höherer Fettsäuren, meist mit Glycerin; an dessen Stelle können auch andere höhere Alkohole treten. So ist z. B. der im Schädel der Pottwale vorkommende Walrat ein Palmitinsäureester des Cetylalkohols. — Während in den übrigen Fetten alle drei Hydroxyle des Glycerins durch Fettsäurereste ersetzt sind, finden wir bei den Lezithinen nur zwei Fettsäurereste, während die dritte Hydroxylgruppe durch den Rest des phosphorsauren Cholins ersetzt ist. Cholin ist ein Trimethyloxydiäthylammoniumhydroxyd.

Schema der Fette:



Schema der Lezithine:



<sup>1)</sup> Die verschiedenen Forscher geben dem Ausdruck „Lipoide“ eine sehr wechselnde Definition. Bang faßt ihn am weitesten und nennt Lipoide alles im Organismus, was in organischen Lösungsmitteln löslich ist. S. Loewe umgrenzt ihn am engsten, er rechnet nur die Stoffe hinzu, welche in organischen Lösungsmitteln kolloide Lösungen bilden.

Schließlich sei hier noch des Cholesterins und des Isocholesterins gedacht, die als komplizierte Terpene zu betrachten sind.

Die allgemeine Verbreitung der eigentlichen Fette, der Triglyzeride, im Tierkörper ebenso wie ihre hervorragende Rolle im Wärmehaushalt ist bekannt; für die Pflanze ist ihre Bedeutung meist keine so große. — Die Lezithine sind im tierischen Organismus sozusagen überall zu treffen; nicht nur an den Hauptfundstätten, dem Gehirn, der Nervensubstanz im allgemeinen und dem Eidotter, sondern in jeder Zelle, jedem Organ, ebensowohl in der Lymphe, wie in den Blutkörperchen und den Muskeln. — Auch im pflanzlichen Organismus sind die Lezithine sehr verbreitet, namentlich in den Samen. —

Aus der Tatsache, daß die Lezithine an allen Stellen des Organismus vorkommen, müssen wir auf ihre große biologische Bedeutung schließen. Soweit die bisherigen Forschungen ein Urteil gestatten, spielen sie beim Abschluß der Zelle und bei der Vermittlung des Stoffaustausches zwischen der Zelle und ihrer Umgebung eine hervorragende Rolle, gemeinschaftlich mit dem Cholesterin.

Die Fette und Öle sind in Wasser und wässerigen Lösungen nicht löslich, hingegen durch die verschiedensten Substanzen leicht emulgierbar. Schon einige Tropfen Lauge genügen, um Öl in Wasser auf das feinste beim Schütteln zu zerstäuben. Die Lauge bildet mit den in Fetten und Ölen fast stets vorhandenen freien Fettsäuren Seifen, die ihrerseits die Emulsion (Schutzhülle) bewirken. Lösliche Seifen, d. h. die fettsauren Salze der Alkalien, besitzen hervorragende fettemulgierende Eigenschaften, desgleichen der Darmsaft, der Pankreassaft und die Galle. Fett- und Ölemulsion erfolgen meist in alkalischer Lösung, während Säuren eine Ausflockung bewirken. Doch gibt es hiervon auch Ausnahmen, z. B. erhält die Lipase der Rizinussamen in saurer Lösung Fett emulgiert, und gelabte, geronnene Milch, die man in Pepsin-Salzsäure verdaut, bildet eine beständige saure Emulsion. — Im ganzen verhalten sich Fettemulsionen mehr wie hydrophile Kolloide, sie werden durch Neutralsalze nicht so leicht ausgeflockt wie hydrophobe Kolloide oder sonstige Suspensionen.

Eine natürliche Fettemulsion ist die Milch.

Während in den bisher angeführten Fällen die Fette die disperse Phase, das Wasser bzw. die wässerige Lösung das Dispersionsmittel sind, kann man auch umgekehrt den Fetten Wasser und wässerige Lösungen einverleiben. Alsdann ist das Fett das Dispersionsmittel, die wässerige Lösung die disperse Phase. Beispiele dafür sind die Butter, Cold cream, das gerade durch seinen Wassergehalt kühlend wirkt, Lanolin, sowie viele Salben und Linimente. Eine eigentümliche Mittelstellung nehmen Gebilde von der Natur der Sahne ein (Schlagsahne, vgl. S. 194 u. ff.).

Ganz eigentümlich verhält sich Lezithin. Es bildet mit Wasser ohne weiteres eine Emulsion, ja es quillt sogar in Wasser zu einer trüben kolloiden Lösung auf, ohne sich jedoch in dem Sinn, wie etwa ein Eiweißkörper, zu

lösen. Man kann geradezu sagen, daß es in seinen kolloiden Eigenschaften zwischen den emulgierbaren Fetten und den hydrophilen Kolloiden steht, wobei es sich jedoch den letzteren stark nähert. Diese Erscheinung fand ihre Aufklärung durch Ultrafiltration von Lezithinemulsionen durch H. Bechhold\* und S. Neuschlosz. Es zeigte sich, daß bei niederm Druck das Lezithin vollkommen von einem Ultrafilter zurückgehalten wurde, welches bei steigendem Druck in vermehrtem Maß Lezithin passieren ließ. Da nun die im Filtrat gefundenen Lezithintröpfchen sehr viel größer waren, als die Porenweite des Ultrafilters, so mußten bei der Filtration die Tröpfchen deformiert sein (vgl. S. 17) und es ließ sich die Oberflächenspannung des gequollenen Lezithin gegen Wasser berechnen. Dies ergab  $\sigma = < 2,8$  cgs, d. h. eine sehr niedere Grenzflächenspannung.

O. Porges\*) und E. Neubauer haben seine Eigenschaften durch das Studium der Ausflockung von Lezithinemulsionen erschlossen.

Die fällende Wirkung der Neutralsalze ordnet sich nach ähnlichen lyotropen Reihen wie beim Säureeiweiß, wobei auch den Anionen die überwiegende Bedeutung zukommt. Bei der Einwirkung der Salze alkalischer Erden und der Schwermetalle treten vielfach „Hemmungszonen“ auf, wie sie S. 97 beschrieben wurden. Bemerkenswert ist, daß weder  $\text{HgCl}_2$  noch  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  selbst in  $n/5$ -Konzentration Ausflockung bewirken. Dies steht in guter Übereinstimmung mit der Fettlöslichkeit jener Substanzen.

Gegen Kolloide und Suspensionen (Eisenhydroxyd, Mastixsuspension) verhält es sich wie jedes andere negativ geladene Kolloid, indem gleichgeladene Kolloide keine Ausflockung bewirken (gegenüber Mastix kann Lezithin sogar die Rolle eines Schutzkolloids übernehmen), entgegengesetzt geladene Kolloide (Eisenoxydhydrosol) bei geeigneten Mischungen ausflocken.

Auch in organischen Lösungsmitteln bildet Lezithin kolloide Lösungen (S. Loewe). — Alkoholische Lezithinlösungen erweisen sich gegen Salze als viel stabiler als wässrige Lösungen; eine Ausnahme bilden sie gegenüber Quecksilberchlorid. Alkoholische Lezithinlösungen vermögen manche andere Kolloide, z. B. Albumosen, vor der fällenden Wirkung des Alkohols zu schützen (L. Michaelis und P. Rona\*<sup>1</sup>)).

Ätherische Lezithinlösungen vermögen manche sonst unlösliche Stoffe in Äther löslich zu machen (z. B.  $\text{NaCl}$ , Traubenzucker). Diese Eigenschaft ist offenbar dadurch bedingt, daß Lezithin in ätherischer Lösung sehr wasser-aufnahmefähig ist.

Cholesterin erweist sich nach den Untersuchungen von O. Porges\*) und E. Neubauer als hydrophobes Kolloid; seine wässrige Emulsion verhält sich gegenüber den verschiedensten Salzen ganz ähnlich wie eine Mastixsuspension. Das gleiche gilt im allgemeinen für sein Verhalten gegen andere Kolloide. Von Eiweiß wird es bei neutraler Reaktion in bestimmten Mengenverhältnissen gefällt, ebenso von Saponin. In Alkohol und Äther befindet sich Cholesterin in echter Lösung; es zeigt somit darin keine Kolloid-ausflockungsreaktion.

K. Hattori\*) konnte zeigen, daß Cholesterin in gequollenem Lezithin eine kolloide Lösung zu bilden vermag, die optisch homogen ist. Durch Wasser wird sie in ihre Bestandteile, Lezithin und Cholesterin gespalten, während sie von physiologischen Salzlösungen nicht verändert wird. — Saponin koaguliert gequollenes Lezithin und entmischt die kolloide Lösung von Cholesterin in Lezithin.

## Kapitel X.

### Proteine.

Unter Proteinen verstehen wir jene Gruppe von stickstoffhaltigen kolloiden Stoffen, welche den Hauptbestandteil des tierischen und pflanzlichen Organismus bilden. Sie bestehen ganz oder in der Hauptsache aus Substanzen, die ihrer quantitativen Zusammensetzung nach enthalten:

C . . . . .	50—55 %
H . . . . .	6,5— 7,3%
N . . . . .	15—17,6 %
O . . . . .	19—24 %
S . . . . .	0,3— 2,4 % .

Ein Hauptcharakteristikum der meisten gelösten Albumine ist ihre Koagulierbarkeit beim Erhitzen. — Bei den nicht gelösten Eiweißkörpern zeigt sich die Einwirkung der Hitze, der „Denaturierung“, darin, daß sie ihre Quellbarkeit verlieren; aus hydrophilen werden hydrophobe Kolloide.

Unter dem Kollektivbegriff „Proteine“ bringen wir eine Fülle der verschiedensten Stoffe unter. Zu ihnen gehören wasserlösliche Körper, wie das Eier- und Serumalbumin, Stoffe, die in Salzlösungen löslich sind, wie die Globuline, das Vitellin, das Myosin und schließlich solche, die weder durch Wasser noch durch Salzlösungen zu verflüssigen sind, wie das Fibrin. — Wir wissen auch, daß bei jedem Tier, jeder Pflanze ein anderes Albumin, ein anderes Globulin usw. am Aufbau beteiligt ist. Auf die Artspezifität der Eiweißkörper werden wir im Kapitel „Immunitätsreaktionen“ (s. S. 215 u. ff.) zurückkommen. — Auf diese Verschiedenheiten wollen wir hier nicht eingehen, sondern nur das besprechen, was den Eiweißkörpern gemeinsam ist.

Die Kolloidforschung hat der Eiweißchemie einen besonderen Gewinn nach der negativen Seite gebracht. Sie hat eine große Zahl irrtümlicher Vorstellungen zerstört, und ist im Begriff, neue Grundlagen zu schaffen. Da von den Eiweißkörpern nur wenige kristallisieren und die sonstigen üblichen Reinigungsmethoden versagen, so vertraute man Trennungs- und Unterscheidungsmethoden, die sich nun als durchaus trügerisch erweisen. Man glaubte z. B. früher, daß die Koagulationstemperaturen für verschiedene

Eiweißkörper verschieden seien; erst die Kolloidforschung hat gezeigt, daß kleine Elektrolytmengen sie stark nach oben oder unten verschieben können. — Durch Fällung mit Kupfersulfat glaubte E. Harnack, charakterisierte Kupferalbuminate, andere Forscher, Silber- und Kalziumalbuminate gewonnen zu haben. Die Kolloidchemie hat bewiesen, daß der wechselnde Kupfer-, Silber- usw. Gehalt jener Niederschläge abhängig ist von der Konzentration sowohl der Eiweiß- wie der Elektrolytlösungen, daß man aber naturgemäß Niederschläge von konstanter Zusammensetzung erhält, wenn man unter stets gleichen Bedingungen arbeitet. — Fr. N. Schulz und R. Zsigmondy zeigten, daß kristallisiertes Eieralbumin, welches kolloides metallisches Gold adsorbiert hat, sich mit diesem umkristallisieren läßt.

Man ist infolge solcher Beobachtungen sehr skeptisch gegen die „Reinheit“ von Eiweißkörpern geworden. Aber gerade die Aufklärung früherer Irrtümer zeigt uns, auf welchen Tatsachen wir wirklich fußen können, und hat der Forschung neue Wege gewiesen, ihr teilweise eine andere Richtung gegeben.

Die Ansichten über die chemische Konstitution der Eiweißkörper haben in den letzten Jahren eine starke Wandlung erfahren: während die einen mit Emil Fischer sich vorstellen, daß die Proteine Ketten von Polypeptiden (Aminosäuren) darstellen, betrachtet N. Troensegaard\*) die Proteine als Gruppen von heterozyklischem Ringbau, in denen hydrierte sauerstoffhaltige Pyrrolringe eine große Rolle spielen. —

Hand in Hand damit neigt man zu der Ansicht, daß die chemische Proteinmolekel keineswegs so groß sei, wie man früher annahm, daß sie aus relativ kleinen Molekeln (Individualgruppen) bestehe, von denen mehrere gleich- oder verschiedenartige in mehr oder weniger lockerer Art zu einem „Zentralkomplex“ (Abderhalden) verbunden seien, der auch die kleinen Mengen Schwefel bzw. Phosphor der Proteine enthalte.

Zu dieser Ansicht gelangte man, weil die Bestimmung des Molekulargewichts von Proteinen in nichtwässrigen Lösungsmitteln auf Grund der Gefrierpunktserniedrigung zu sehr kleinen Werten führte. So fanden R. O. Herzog\*), E. Krahn und M. Kobel für Seidenfibrin in Resorcin gelöst ein Molekulargewicht von 200 bis 450; N. Troensegaard\*) und J. Schmidt für Gelatine in Phenol gelöst 350 und für Gliadin in Phenol 440. Hierbei ist besonders zu betonen, daß die Proteine in jenen Lösungsmitteln nicht aufgespalten werden, sondern in unverändertem Zustand wieder zurückgewonnen werden können.

Dem widersprechen jedoch Befunde von E. J. Cohn\*) und J. B. Conant, welche z. B. für Zein gelöst in Phenol ein Molekulargewicht von über 10000 fanden, sowie von R. O. Herzog\*) und H. Cohn, die für Gelatine in Kresol gelöst, auf Grund des Diffusionskoeffizienten ein hohes Molekulargewicht feststellten. Bei Kollagen haben R. O. Herzog\*<sup>3)</sup>) und W. Janke für dessen Mikrobausteine keineswegs niedrigere Molekulargewichte auf Grund der Röntgendiagramme errechnet.



Aus alledem geht hervor, daß für die experimentellen Ergebnisse eine einheitliche Deutung noch fehlt.

Nach M. Bergmann muß man annehmen, daß einfache Bausteine in einem „übermolekularen“ Gebilde vereinigt sind. In einem solchen verliert der heutige Begriff der Molekel seine Bedeutung, ähnlich wie im Kristallgitter. Wir können uns unter diesen Umständen auch leicht vorstellen, wie unter Einwirkung eines indifferenten oder eines alkalischen Lösungsmittels andere Verbände losgetrennt werden, als unter der eines sauren oder eines Ferments.

Bevor wir die wenigen Eiweißkörper, die kolloidchemisch eingehend untersucht sind, besprechen, wollen wir uns kurz über einige allgemeine Eigenschaften orientieren.

Eine der charakteristischsten Eigenschaften vieler Eiweißkörper ist die Gerinnung (Koagulation). Sie kann durch Temperaturerhöhung (Hitze-gerinnung), kurzwellige Strahlen oder chemische Einflüsse bedingt werden.

Während die Gerinnung durch Salze der Leichtmetalle, teilweise auch der alkalischen Erden, meist reversibel ist, d. h. durch Wasserzusatz wieder rückgängig gemacht werden kann, ist die Hitze-koagulation, sowie die Koagulation durch viele Schwermetallsalze irreversibel. Übergänge bilden die Koagulation durch Alkohol, Azeton, Äther, d. h., die dadurch erzeugten Gerinnsel sind anfangs in Wasser löslich, werden aber mit der Zeit unlöslich. Ähnlich verhält sich Globulin, welches man einige Zeit in reinem Wasser aufbewahrt hat; es löst sich dann nur noch unvollkommen in Salzlösungen. — Während die reversible Koagulation als eine rein physikalische Aussalzung (vgl. diese) zu betrachten ist, muß man bei der irreversiblen Koagulation eine chemische Veränderung annehmen. Viele Schwermetalle bilden mit Eiweiß unlösliche Komplexe (vgl. S. 174 u. ff.). Die irreversible Koagulation durch Hitze, Alkohol usw. ist wohl durch eine chemische Umlagerung zu erklären. Dafür spricht die Tatsache, daß bei der Hitze-gerinnung die H-Ionen-Konzentration abnimmt (Sørensen\*) und Jürgensen H. Chick\*) und C. J. Martin, Quagliariello\*<sup>1)</sup> und Pauli). Bei der Hitze-koagulation scheint Wasser in die Eiweißmolekel einzutreten, denn vollkommen trockenes Hämoglobin und Eialbumin können auf 120° erhitzt werden, ohne ihre Wasserlöslichkeit zu verlieren (H. Chick\*<sup>1)</sup> und C. J. Martin). Während durch Hitze koaguliertes Globulin nicht wieder regeneriert werden kann, gewinnt das hitze-koagulierte Albumin wieder seine Löslichkeit in Wasser, wenn man es in Natronlauge fällt und die Natronlauge entfernt (M. Spiegel-Adolf\*<sup>2)</sup>). — Auch im Organismus erfährt es diese Rückverwandlung, wie durch Immunitätsreaktionen festgestellt wurde (Schmidt, Nells u. Lewis).

Die gleiche Regenerierbarkeit weist durch Alkohol koaguliertes Serumalbumin auf, während dies für Eialbumin nicht zutrifft; eines der wenigen Unterscheidungsmerkmale von Eier- und Serumalbumin.

Auch durch bloßes Schütteln mit Luft kann man irreversibel koagulierte

Eiweißhäute erzeugen (s. S. 37). — Während die natürlichen Eiweißkörper meist hydrophil sind, werden sie bei der Hitze gerinnung hydrophob. Spuren von Säuren und Salzen bewirken alsdann Ausflockung. Die Kältefällung von Eiweiß ist ebenfalls irreversibel.

Auch durch Licht, besonders durch kurzwelliges, wird Albumin teilweise in Stoffe von globulinähnlichen Löslichkeitseigenschaften überführt und schließlich ausgeflockt (G. Dreyer\*) und O. Hanssen, Chaluppecky\*), E. Jung). Besonders intensiv und kompliziert in ihrer Wirkung sind ultraviolette Strahlen (Bovie\*, R. Mond\*<sup>2</sup>)); am stärksten im Gebiet von 400 bis 267  $\mu\mu$ . Dies ist höchst bedeutungsvoll für eine Erklärung der Wirkung des Sonnenlichts auf den Organismus. W. Hausmann und M. Spiegel-Adolf konnten z. B. zeigen, daß ultraviolett-bestrahlte Eiweißlösungen einen biologischen Schutz gegen Strahlenwirkung bieten. Die Hautrötung (Erythembildung) war weit geringer, wenn die Strahlen vorher bestrahlte, als wenn sie unbestrahlte Eiweißlösungen passierten. Vielleicht erklärt sich damit teilweise die bekannte Gewöhnung der Haut gegen U.V.-Strahlen. — Auch die Strahlen kleinster Wellenlänge, die Röntgenstrahlen, koagulieren Eiweiß. — Radiumstrahlen bedingen eine tiefgreifende Proteinveränderung, die schließlich zu einer Koagulation führt (G. Dreyer\*) und O. Hansen, A. Fernau\*) und Wo. Pauli, Fernau\*) und Spiegel-Adolf). Diese Ergebnisse sind besonders wichtig für das Verständnis der therapeutischen Wirkungen dieser durchdringenden Strahlen insbesondere auf Tumoren. F. Dessauer\*) führt nämlich deren Wirkung auf punktförmig, also getrennt auftretende Veränderungen des Proteins in den Zellen bestrahlter Gewebe zurück; die Zahl und Verteilung der veränderten Punkte würde sich aus den Wahrscheinlichkeitsgesetzen ergeben. Diese Annahme ist notwendig, um die bedeutenden Wirkungen als Folge der Aufnahme minimaler Energiemengen zu erklären (Dessauer\*) und Caspari).

Eine Anzahl Proteine wurde kristallisiert erhalten (z. B. Eieralbumin, Pferdeserumalbumin, Hämoglobin, Viteliin, Aleuron); so charakteristisch die Kristallform auch für die betr. Eiweißart ist, so ist damit doch keine vollkommene chemische Reinigung wie bei den Kristalloiden zu erreichen (vgl. S. 80). Merkwürdigerweise zeigen auch diese Kristalle im Röntgendiagramm keine kristalline Struktur, sondern besitzen amorphen Feinbau.

Ultramikroskopisch weisen Eiweißlösungen eine nur geringe Zahl von Teilchen auf, deren Zahl von dem Salzgehalt abhängig ist. Erst auf dem Umweg über die Bechhold-Villasche Vergoldungsmethode (vgl. S. 146 und 147) ist es gelungen, Proteinteilchen im Ultramikroskop sichtbar zu machen.

Die Ultrafiltration, Elektro-Ultrafiltration und Elektrodialyse sind bereits vielfach zum Studium der Proteine und zu ihrer Reinigung herangezogen. Leider sind diese Methoden in chemischen Kreisen sehr wenig bekannt und werden dementsprechend kaum ausgenützt.

Auf Grund der H. Bechhold'schen Versuche erwiesen sich Serumalbuminteilchen etwas kleiner als die von Hämoglobin.

Sämtliche Eiweißkörper sind amphotere Elektrolyte, d. h. sie spalten H- und OH-Ionen ab; anders ausgedrückt, sie besitzen gleichzeitig den Charakter von schwachen Säuren und Basen und verbinden sich wahrscheinlich nach einfachen stöchiometrischen Gesetzen mit Alkalien und Säuren zu Salzen. (Ein gutes Referat über diese Fragen findet sich bei E. J. Cohn\*.) Bei den meisten Proteinen überwiegt der saure Charakter. Daraus ergibt sich, daß die Proteinsalze, in denen das Protein Kation ist, stark hydrolysiert sind, während die Salze mit Proteinen als Anion meist wenig hydrolysiert sind. — Mit größter Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen, daß sie analog den Aminosäuren und Polypeptiden mit Neutralsalzen Molekülverbindungen bilden (Paul Pfeiffer\*). Adsorptionen wie Molekülverbindungen dürfen wir bei den Proteinen auf Restaffinitäten zurückführen, die bei den Proteinen besonders ausgeprägt zu sein scheinen.

Den Punkt nennen wir den isoelektrischen, bei welchem die Summe der abgespaltenen H- und OH-Ionen ein Minimum darstellt. Es sei hier auf ein häufiges Mißverständnis aufmerksam gemacht: der isoelektrische Punkt ist keineswegs ein Neutralpunkt im Sinne der Azidität oder Alkalität; er kann vielmehr bei sauren Proteinen z. B. bei einem  $\text{pH} = 5,5$  (bei Globulin), bei basischen Stoffen bei einem  $\text{pH} = > 7$  liegen. Er sagt vielmehr aus, daß der betr. Körper im isoelektrischen Punkt keine elektrische Ladung besitzt oder die beiden Ladungen einander neutralisieren. Durch die Untersuchungen von L. Michaelis\*<sup>4</sup>) hat er eine besondere Bedeutung gewonnen, da dieser Forscher zeigen konnte, daß der isoelektrische Punkt in Lösungen mit puffernden Salzen für jeden Eiweißkörper charakteristisch ist (vgl. aber W. Pauli\*<sup>9</sup>)). — Es erwies sich ferner, daß die Eiweißkörper in diesem Punkt am leichtesten ausflocken; sie verhalten sich somit analog wie kristalloide Elektrolyte: Ionen treten nicht aus der Lösung aus, nur neutrale Molekeln. Die elektrolytisch wenig dissoziierten Säuren, z. B. Harnsäure, Salizylsäure, Chinin, sind weit schwerer löslich als ihre stark dissoziierten Salze.

Eine wichtige Rolle spielen die Adsorptionserscheinungen. Einerseits können die Eiweißkörper adsorbiert werden, andererseits aber selbst adsorbieren. Das Phänomen wird dadurch kompliziert, daß mit dem rein physikalischen Vorgang auch die spezifisch chemischen Eigenschaften interferieren.

Die Eiweißkörper als Adsorpte. Am genauesten sind die Adsorptionsverhältnisse bei Albumin untersucht. Entsprechend seiner ganz schwachen sauren Natur wird es vollkommen von Eisenoxydhydrogel adsorbiert, von Mastix- und Kaolinsuspensionen hingegen nur in schwach saurer Lösung (L. Michaelis\*<sup>3</sup>) und P. Rona). Demgemäß kann man zur Enteiweißung saurer Lösungen, z. B. Harn, jede Suspension nehmen, während bei neutralen Flüssigkeiten ein elektropositives Adsorbens (z. B. Eisenoxydgel) gewählt werden muß. — Wenn auch die Verteilung zwischen Lösungsmittel und Adsorbens in Form einer Adsorptionskurve verläuft, so muß

doch betont werden, daß der Vorgang (Adsorption durch Eisenoxyd, Zellulose, und Kaolin) nur unvollkommen reversibel ist, und darin an die Färbevorgänge erinnert (W. Biltz\*<sup>4</sup>). — In ähnlichem Sinne ist die Aufnahme von Euglobulin durch Kaolin (K. Landsteiner\*) und Uhlirz) zu deuten.

Die Eiweißkörper als Adsorbens. In fester und denaturierter Form sind die Eiweißkörper häufig als Adsorbens benutzt worden. Die Aufnahme von Säuren, Alkalien, Salzen, Farbstoffen usw. aus einer Lösung nimmt formell die Gestalt einer Adsorptionskurve an, dürfte aber im Grunde auf chemischen Bindungskräften beruhen.

Weit wichtiger als die Adsorption durch feste Eiweißkörper ist die in Lösungen. Durch Ultrafiltration ist es möglich, die Verteilung zwischen einem gelösten kolloiden und kristalloiden Stoff zu studieren; insbesondere wurde hierdurch Einblick in das Gleichgewicht Metallsalze-Albumin gewonnen (vgl. S. 174 u. ff.).

Der Diffusionskoeffizient  $\left(\frac{D \text{ cm}^2}{\text{sec}} \cdot 10^5\right)$  von Eialbumin und von Ovomucoid beträgt für:

Eialbumin . . . . .	0,063 (bei 13 <sup>0</sup> ) (gemessen von Graham, berechnet von Stefan)
„ . . . . .	0,054 (bei 15,3 <sup>0</sup> ) (nach R.O.Herzog)
„ . . . . .	0,046 ( „ 7,75 <sup>0</sup> ) ( „ „ „ )
„ (krist. mit 3,6 % (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	0,081 ( „ 16 <sup>0</sup> ) ( „ Dabrowski*)
Ovomucoid . . . . .	0,034 ( „ 7,75 <sup>0</sup> ) ( „ R.O.Herzog)
Glukose (zum Vergleich) . . . . .	0,57 ( „ 18 <sup>0</sup> ).

Daraus berechnet sich der Durchmesser der Albuminteilchen für:

salzfreies Eialbumin . . . . .	4,86 m $\mu$
kristallisiertes Eialbumin (mit 3,6 % (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) . . . . .	2,74 m $\mu$

Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Atomabstandes von 0,2 m $\mu$  kommen Bechhold\*) und Villa zu einem Minimaldurchmesser des physikalischen Albuminmolekularaggregats von 2—5 m $\mu$ . Linderström-Lang\*) und E. Lund zu 4,42 m $\mu$ .

Auf Grund seiner Bestimmung der Oberflächenspannung (vgl. S. 36) von Lösungen des kristallisierten Eialbumins findet Lecomte du Nouy\*) zahlreiche Minima in dem Konzentrationsgebiet 1 : 70000 bis 1 : 250000. — Bei Annahme parallelepipedischer Gestalt kommt er zu folgenden Dimensionen der physikalischen Albuminmolekel: 4,17 · 3,08 m $\mu$ .

Die Verkleinerung der Eiweißteilchen bei Gegenwart von (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> stimmt gut mit dem, was wir von den übrigen Wirkungen der Neutralsalze auf Albumin erfahren werden (s. S. 174 u. ff.).

Das Molekularaggregatgewicht (physikalische Molekel) von Albumin berechnet sich

aus chemischen Konstituenten, Säure- und Basenbindungsvermögen (Cohn, Hendry und Prentiss)	für Eialbumin . . . . .	33800
	für Serumalbumin . . . . .	45000
aus der Gefrierpunktserniedrigung (Sabanejew u. Alexandrow)		14000
aus dem Diffusionskoeffizienten (R. O. Herzog) . . . . .		17000
aus osmotischem Druck (Sörensen) . . . . .		34000
aus osmotischem Druck (W. Biltz) . . . . .		50000—57000
aus Oberflächenhaut (Lecomte du Nouy) . . . . .		30000

Beim Übergang von festen Eiweißkörpern in Lösung tritt ähnlich wie bei Stärke eine Volumverminderung ein, und zwar von 5—8% (H. Chick\*<sup>2</sup>) und C. J. Martin).

Kolloidchemisch sind vor allem Eier- und Serumalbumin, Globulin und Kasein sowie Fibrin genauer untersucht.

### Albumine.

Die Albumine sind in Wasser, verdünnten Neutralsalz-, Säure- und Alkalilösungen löslich. Sie sind meist vergesellschaftet mit den Globulinen. Albumine kommen hauptsächlich im Serum, den Eiern und der Milch vor; auch das Myogen des Muskelsaftes ist ein albuminartiger Eiweißkörper. Die Existenz von Pflanzenalbuminen ist noch nicht sichergestellt.

Im Organismus kommen die Eiweißkörper stets mit Elektrolyten zusammen vor, die ihre Eigenschaft wesentlich verändern. — Wir wollen daher zunächst versuchen, ein Bild von dem elektrolytfreien Albumin zu gewinnen, um dann den Einfluß der Zusätze zu studieren.

### Das elektrolytfreie Albumin.

Durch Dialyse, Ultrafiltration oder Elektrodialyse bzw. Elektroultrafiltration läßt sich Eialbumin gewinnen, welches rund 0,2% Asche oder weniger enthält. Die Asche besteht hier aus Kalziumphosphat. Aschearmes Albumin flockt beim Erhitzen, während gereinigtes, aschehaltiges zu einer Gallerte gelatiniert. Der isoelektrische Punkt für Serumalbumin, bei dem also die Neigung zur Ausflockung am größten ist, liegt nach L. Michaelis und P. Rona bei einem  $\text{pH} = 4,7$ , für gekochtes, denaturiertes Serumalbumin bei 5,4, für kristallisiertes Eialbumin bei  $\text{pH} = 4,8$  (nach Sörensen\*, dem wir die eingehendsten neueren Forschungen über Eialbumin verdanken). Im isoelektrischen Punkt ist ein Minimum der Viskosität. Bezeichnet man den Reibungskoeffizienten von Wasser mit 1000, so beträgt er für eine 1%ige isoelektrische Eiweißlösung bei gleicher Temperatur 1068. Eine äquimolekulare 1%ige Salzlösung bewirkt keine nachweisbare Veränderung des Reibungskoeffizienten von Wasser.

### Die Löslichkeit in Eiweißsolen.

Wir werden im folgenden sehen, daß Eiweiß die Löslichkeit von Stoffen meist stark beeinflusst. Merkwürdigerweise ist die Löslichkeit von Kohlen-

säure in einem Eiweißsol dieselbe wie in Wasser (A. Findlay\*). Es ist dies um so bemerkenswerter, als Stärke sowie Gelatine sich, im Gegensatz zu Eiweiß, sehr aktiv erweisen. In physiologischer Beziehung ist es insofern bedeutungsvoll, als danach dem Serum keine Rolle bei der Atmung zufällt.

Eingehende Untersuchungen über die Löslichkeitsbeeinflussung von Elektrolyten durch Eiweißkörper haben Wo. Pauli und W. Samec\*) angestellt. Sie verwendeten eine 9 Wochen lang dialysierte Serumeiweißlösung mit einem Eiweißgehalt von 2,23%. Die untersuchten leicht löslichen Elektrolyte zeigten sämtlich eine geringe Verminderung ihrer Löslichkeit gegenüber reinem Wasser. Es war die Löslichkeit von:

	in 100 g Wasser	in 100 g Serumlösung
Ammoniumchlorid . . . . .	28,49	27,90
Magnesiumchlorid . . . . .	35,94	35,51
Ammoniumrhodanid . . . . .	62,46	62,06

Diese Löslichkeitsverminderung liegt in der Größenordnung des „nicht lösenden Raumes“ d. h. des Volumens, den das nichtlösende Protein einnimmt. Er beträgt pro % Eiweiß nach Polanyi wenig mehr als 1% (vgl. auch Augsberger\*) und H. Netter\*).

Die Löslichkeit schwer löslicher Elektrolyte wird hingegen durch Gegenwart von Eiweiß teilweise bedeutend erhöht.

Es war die Löslichkeit von:

	in 100 g Wasser	in 100 g Serumlösung
Kalziumsulfat . . . . .	0,223	0,226
Kalziumphosphat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . . . . .	0,011	0,021
Kalziumkarbonat . . . . .	0,004	0,023
Kieselsäure . . . . .	0,023	0,030
Harnsäure . . . . .	0,040	0,057.

H. Bechhold und J. Ziegler\*<sup>3)</sup> haben mit Rücksicht auf die Ablagerung von Uraten beim Gichtiker Untersuchungen über die Löslichkeit von Harnsäure und Uraten auch in elektrolytfreiem Serum vorgenommen. Dabei ergaben sich folgende Löslichkeiten von Na-Urat und Harnsäure in einer elektrolytfreien Serumalbuminlösung mit einem Albumin-gehalt von 7,6% (entsprechend dem Gesamtgehalt von Eiweißkörpern in defibriniertem Serum) bei 37°:

	In 1000 g Serumalbuminlösung		in 1000 g Wasser
Harnsäure . . . . .	549 bis 668 mg	statt	64,9 mg
Mononatriumurat . . . . .	476 „ 568 „	„	1200 bis 1500 mg.

Die Löslichkeitsverminderung leicht löslicher und die Löslichkeits-erhöhung schwer löslicher Elektrolyte ist keine spezifische Eigenschaft der Albumine, sondern kommt den Kolloiden im allgemeinen zu. Sie wird auch durch Gelatine bewirkt.

Einfluß von Elektrolyten.

Werden einem amphoteren Eiweiß Elektrolyte zugesetzt, so erleiden seine Eigenschaften eine erhebliche Veränderung. Salze erhöhen den Koagulationspunkt schon in sehr niederen Konzentrationen (Hundertstel normal), wie nachfolgende Koagulationstemperaturen aus einer Tabelle von Wo. Pauli und H. Handovsky\*<sup>1)</sup> zeigen:

Salz	o	0,01 n	0,02 n	0,03 n	0,04 n	0,05 n
NaSCN . . . . .	60,3 <sup>o</sup>	68 <sup>o</sup>	69,7 <sup>o</sup>	70,6 <sup>o</sup>	71,6 <sup>o</sup>	72,5 <sup>o</sup>
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . . .	60,3 <sup>o</sup>	66,7 <sup>o</sup>	68 <sup>o</sup>	68,5 <sup>o</sup>	69,1 <sup>o</sup>	69,7 <sup>o</sup>
NaCl . . . . .	60,3 <sup>o</sup>	63,16 <sup>o</sup>	65,7 <sup>o</sup>	66,4 <sup>o</sup>	67,2 <sup>o</sup>	67,9 <sup>o</sup>
NaC <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> . . . . .	60,3 <sup>o</sup>	66,9 <sup>o</sup>	69,2 <sup>o</sup>	70,6 <sup>o</sup>	71,5 <sup>o</sup>	72,1 <sup>o</sup>
KSCN . . . . .	64,6 <sup>o</sup>	68,3 <sup>o</sup>	—	69,5 <sup>o</sup>	—	70,3 <sup>o</sup>

Auffallend ist an dieser Tabelle, daß die ersten Salzspuren erheblich größeren Einfluß haben als die etwas höheren Konzentrationen: 0,01 normal Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu salzfreiem Eiweiß erhöht die Gerinnungstemperatur um 6,4<sup>o</sup>, der gleiche Zusatz zu Eiweiß, das bereits 0,04 normal Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> enthält, erhöht jedoch die Gerinnungstemperatur nur um 0,6<sup>o</sup>. Auf die Bedeutung dieser Tatsache werden wir später zurückkommen.

Bei noch höheren Salzkonzentrationen ist das Verhalten bei der Hitze-koagulation ein sehr verschiedenes; bei K, Na und NH<sub>4</sub> steigt die Gerinnungstemperatur stetig an. Für andere Salze, insbesondere die Erdalkalien und das verwandte Lithium, erreicht die Gerinnungstemperatur bei einer bestimmten Salzkonzentration ein Maximum und sinkt dann wieder:

Maximum der Gerinnungstemperatur:

6 n NH <sub>4</sub> Cl . . . . .	72,8 <sup>o</sup>
2 „ (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . . .	74,3 <sup>o</sup>
1 „ LiCl . . . . .	73,8 <sup>o</sup>
0,5 „ CaCl <sub>2</sub> . . . . .	71,4 <sup>o</sup>
0,5 „ BaCl <sub>2</sub> . . . . .	72,2 <sup>o</sup>
0,5 „ SrCl <sub>2</sub> . . . . .	72 <sup>o</sup> .

Magnesiumsalze hemmen teilweise die Hitzeagerinnung vollkommen, so MgCl<sub>2</sub> von 6 n ab, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> von 4 n ab.

Auch die Anionen zeigen verschiedene Einflußgruppen:

Bei SO<sub>4</sub>, Cl, Br und NO<sub>3</sub> starker Anstieg bei niederen Konzentrationen (bis 0,5 bzw. 1 normal), dann geringer Anstieg bis 1 normal. Bei SCN und J ist die Hemmung bei 1 normal bzw. 2 n eine so vollkommene, daß selbst bei den höchsten Salzkonzentrationen überhaupt keine Gerinnung mehr eintritt. Bei Zitrat, Azetat und Oxalat steigen die Gerinnungstemperaturen bis 0,05 bzw. 0,1 n steil an, worauf sich die Kurve wieder senkt. Offenbar hängt dies mit der starken hydrolytischen Spaltung dieser schwachen Säuren mit starken Alkalien zusammen, wobei sich mehr oder minder große Mengen Alkalieweiß, das in der Hitze nicht gerinnt, bilden.

Wir sind auf diese Fragen hier im einzelnen eingegangen, um ein Bild von den verwickelten Verhältnissen zu gewinnen, die sich bei anderen Eigenschaften des Eiweißes wiederholen werden.

In dem Fall der Hitzekoagulation handelt es sich offenbar um zwei Vorgänge, die einander überdecken: nämlich um das Unlöslichwerden des Eiweißes und um die Ausflockung. Daß dies tatsächlich der Fall ist, konnten Wo. Pauli und H. Handovsky in sehr einfacher Weise zeigen. Eine Mischung von Eiweiß mit 2 n KSCN wurde aufgeköcht und ein Teil davon gegen fließendes Wasser dialysiert; während die Kontrolle klar blieb, entstand in dem Anteil, aus welchem das KSCN durch Dialyse entfernt war, eine starke Flockung.

Ein weiterer Einfluß von Neutralsalzen auf amphoterer Eiweiß besteht in der Veränderung der inneren Reibung. Während NaCl, NaSCN, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CaCl<sub>2</sub> und KSCN in Konzentrationen von 0,01 bis 0,05 normal die Viskosität des Wassers erhöhen, setzen sie die von amphoterer Eiweißlösung herab. Steigt die Konzentration der Salzlösung, so kann schließlich die Verminderung der Eiweißviskosität übertroffen werden von der Erhöhung der Wasserviskosität, wie dies bei 0,1 n NaCl und (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> tatsächlich der Fall ist. Eine eingehende Betrachtung zeigt einen weitgehenden Parallelismus zwischen dem Einfluß der Neutralsalze auf Hitzeegerinnung und Viskosität.

Läßt man nicht-neutrale oder hydrolytisch stark dissoziierte Salze auf amphoterer Eiweiß einwirken (Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>), so wird das Bild ein ganz anderes, da selbst geringe Mengen Säure oder Alkali Säureeiweiß bzw. Alkalieiweiß bilden, die sich, wie wir sehen werden, ganz anders verhalten. Setzt man höhere Salzkonzentrationen zu, so wird das Albumin ausgesalzen bzw. ausgeflockt. Neutralsalze der Alkalien sowie des Magnesiums bewirken resoluble Aussalzung, das gleiche ist mit den Salzen der Erdalkalien der Fall; doch tritt sehr bald irresoluble Ausflockung ein. Schwermetallsalze hingegen bewirken teilweise sofort irresoluble Ausflockung. — Bei der Aussalzung durch Alkalisalze unterscheiden sich die Kationen (Li, K, Na, NH<sub>4</sub>) nicht sehr erheblich in ihrer Wirkung, wohl aber die Anionen, wie aus folgender Tabelle nach F. Hofmeister hervorgeht. Die Zahlen beziehen sich auf den Beginn der Trübung bei Hühnereiweiß, das noch Globulin enthält, gelten aber nach Versuchen von Lewith auch für Rinderserum.

	Mol im Liter bei 30—40°
Na-Zitrat . . . . .	0,56
„ -Tartrat . . . . .	0,78
„ -Sulfat . . . . .	0,80
„ -Azetat . . . . .	1,69
„ -Chlorid . . . . .	3,62
„ -Nitrat . . . . .	5,42
„ -Chlorat . . . . .	5,52.

Jodid und Rhodanid fällen nicht.



### Säurealbumin.

Setzt man Eiweiß, das ja amphoter ist, etwas Säure zu, so tritt eine große Änderung seiner Eigenschaften ein; im elektrischen Strom wandert es nach der Kathode, wie wenn es der basische Bestandteil eines Salzes wäre, seine Koagulierbarkeit durch Hitze und Alkohol geht verloren, seine innere Reibung wird stark erhöht, seine Oberflächenspannung herabgesetzt. Gibt man mehr Säure zu, so wird die Koagulierbarkeit durch Säure und Alkohol wieder hergestellt und die Viskosität sinkt.

Schon Sjöquist\*) meint, daß Eiweiß mit Säure stark hydratisierte (gequollene) ionisierte Salze bildet. Diese Annahme fand ihre Bestätigung durch die Untersuchungen von St. Bugarszky\*) und L. Liebermann sowie von K. Spiro\*) und Pemsel. Sie wurde durch die vermittels einer feinen experimentellen Technik gemessenen Ionisationsverhältnisse des salzsauren Eiweiß von K. Manabe\*) und J. Matula gesichert. — Wo. Pauli\*) und M. Hirschfeld stellten dann fest, daß Eiweiß einen mehrbasischen Charakter hat (also sich gegen Säuren wie eine Tri- oder Tetraaminosäure verhält). Ferner daß die Salze mit Säuren einer normalen hydrolytischen Dissoziation unterliegen, wie sie den Salzen schwacher Basen eigen ist. — Auch aus dem Anstieg der Wanderungsgeschwindigkeit mit zunehmender Säurebindung schließen S. Odén\*) und Wo. Pauli auf Bildung mehrwertiger Proteinionen. — Linderström-Lang\*) und E. Lund finden 30 basische und saure Gruppen im Eieralbumin.

Bei einer Lösung mit ca. 1% Eiweiß wird das Maximum der inneren Reibung bei 0,016 normal HCl erreicht, dann sinkt sie wieder. Auch bei anderen Säuren (Oxalsäure, Schwefelsäure) findet man ein solches Maximum, während bei wieder anderen (Essigsäure, Zitronensäure) ein stetiger Anstieg mit der Säurekonzentration zu beobachten ist.

Parallel mit der Zu- und Abnahme der inneren Reibung vermindert resp. erhöht sich die Fällbarkeit durch Alkohol (K. Schorr).

Ist amphoter Eiweiß durch Säure ungerinnbar gemacht, und setzt man ein Neutralsalz zu, so wird die Gerinnbarkeit durch Hitze und Alkohol wieder hergestellt, auch bewirkten alle untersuchten Salze ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ , Natriumazetat, -formiat u. a.) eine Erniedrigung der inneren Reibung. Hierbei sind die Kationen von geringer Bedeutung; ausschlaggebend sind die Anionen, und zwar in der Reihenfolge

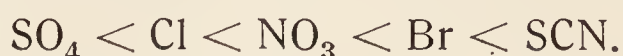


Nichtelektrolyte (Rohrzucker, Harnstoff) sind hingegen von geringem Einfluß.

Eine Ausnahme machen das Koffein und seine Salze, die je nach der H-Ionenkonzentration selbst in geringen Mengen die innere Reibung stark erhöhen oder erniedrigen können (vgl. S. 350).

Ein Überschuß von Säure allein oder der Zusatz von Neutralsalz zu einer nicht fällenden Säuremenge bewirken anfangs resoluble Eiweißflockung in der

Kälte, bei höherer Konzentration (von ca. 0,03 n ab) jedoch irreversible Ausflockung. Auch hier sind wieder die Anionen von verschiedenem Einfluß, jedoch in umgekehrter Folge wie bei dem neutralen Eiweiß, nämlich



Die Reihe stimmt also nicht in allen Einzelheiten mit der obigen überein.

Es ist klar, daß bei den sauren Salzen sich die Wirkung zusammensetzt aus dem beim Zusatz entstehenden Säurealbumin und der Salzwirkung, der Vorgang ist also recht kompliziert.

### Alkalialbumin.

Zwischen Alkalieweiß und Säureweiß besteht ein weitgehender Parallelismus. Ebenso wie dieses ist Alkalieweiß durch Hitze und Alkohol nicht koagulierbar (0,003 n NaOH hebt bereits die Hitzeagerinnung von amphoterem Eiweiß auf), seine Viskosität ist stark erhöht, seine Oberflächenspannung herabgesetzt. Überschuß an Alkali stellt die Alkoholfällbarkeit wieder her und vermindert wieder die innere Reibung; vom elektrischen Strom wird es nach der Anode überführt. — St. Bugarszky\*) und L. Liebermann zeigten, daß NaOH durch Eiweiß gebunden wird, daß Eiweiß die Gefrierpunktserniedrigung von Natronlauge vermindert. Neutralsalze heben die Wirkung des Alkalis auf; im Gegensatz zum Säureweiß sind es hier jedoch die Kationen, denen die wesentliche Bedeutung zukommt, und zwar übertrifft die Wirkung der zweiwertigen Erdalkalien (Ca, Sr, Ba) und des zweiwertigen Magnesiums ganz außerordentlich die der einwertigen Alkalien. Während auch bei recht hohem Gehalt an Alkalieweiß die Hitzeagerinnung ausbleibt oder es nur zu einer milchigen Trübung kommt (z. B. war die Wirkung von 1,2 n KCl noch zweifelhaft), ist die Beförderung der Hitzeagerinnung von Alkalieweiß mit 0,003 n NaOH bei Zusatz von nur 0,0002 n CaCl<sub>2</sub> nachweisbar.

Analog wie auf die Hitzeagerinnung bewirken Zusätze von Neutralsalzen eine Verminderung der inneren Reibung, und zwar beeinflussen niedere Salzkonzentrationen im Verhältnis viel stärker als hohe. Auch in der Herabsetzung der inneren Reibung sind die Erdalkalien den Alkalisalzen bedeutend überlegen.

Die Aussalzung von Alkalieweiß durch Salze der Alkalien liegt bei höheren Konzentrationen als beim neutralen Eiweiß, ist reversibel und zeigt die gleiche Anionenfolge wie bei jenem. Die Anionen- und Kationenfolge für die Aussalzung von Alkalialbumin ist jedoch entgegengesetzt derjenigen für Säurealbumin (Posternak).

Im ganzen sind die Verhältnisse beim Alkalieweiß einfacher als beim Säureweiß. Bei ersterem sind sie abhängig von der elektrolytischen Dissoziation der Base, während bei letzterem auch manche elektrochemisch nicht überblickbare Faktoren mitspielen.

Läßt man verdünnte Natronlauge (0,025 n NaOH) längere Zeit auf Serumalbumin wirken, so nimmt die innere Reibung zu bis zu einem

Maximum, bleibt einige Zeit konstant und nimmt dann wieder ab (K. Schorr). Offenbar erfolgt zunächst eine Wasserbindung, Quellung. Die dann einsetzende Spaltung der Eiweißmolekel unter Bildung minder kolloider Abbauprodukte wird durch die Abnahme der Viskosität charakterisiert.

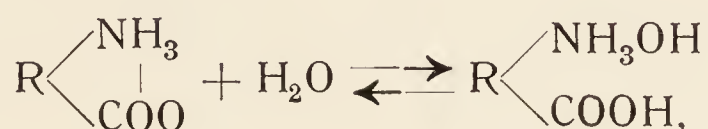
Parallel mit der Veränderung der inneren Reibung und der Koagulierbarkeit geht auch die der optischen Drehung von Eiweiß (Wo. Pauli\*), M. Samec und E. Strauß. Und zwar drehen die Eiweißionen weit stärker als das neutrale Eiweiß.

Fassen wir noch einmal kurz zusammen: Neutrales Eiweiß besitzt geringere innere Reibung, koaguliert leicht, zeigt geringeres optisches Drehungsvermögen; ionisiertes Eiweiß hat hohe innere Reibung, koaguliert schwer, bewirkt starke optische Drehung; Neutralsalze setzen die Ionisation herab.

Versuchen wir auf Grund dieser Ergebnisse ein Bild der Vorgänge zu gewinnen, so ist die von G. Bredig aufgestellte und von Wo. Pauli\*<sup>9)</sup> weiter verfolgte Vorstellung von der amphoteren Natur des genuinen Eiweißes ein trefflicher Führer. Stellen wir uns vor, Eiweiß sei nach dem Schema eines

zyklischen Ammoniumsalzes gebaut  $R \begin{matrix} \text{NH}_3 \\ | \\ \text{COO} \end{matrix}$ , wobei R einen komplizierten

organischen Komplex darstellt, so erfolgt die Wasseraufnahme nach dem Schema:

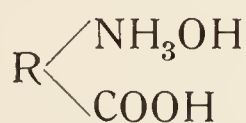


das ist ein amphoterer Elektrolyt, der Basen und Säuren binden, der sowohl H- wie auch OH-Ionen abspalten kann, und zwar ist die

$$K_S \text{ (Säuredissoziation)} > K_B \text{ (Basendissoziation)}$$

d. h. Eiweiß verhält sich wie eine sehr schwache Säure. — Als elektrolytfreies Eiweiß besteht es zum größten Teil aus elektrisch neutralen Partikeln, bildet aber mit Säuren und Alkalien Salze, die erheblich ionisiert sind.

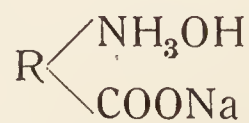
Wir haben



neutrales Eiweiß,



Säureeiweiß,



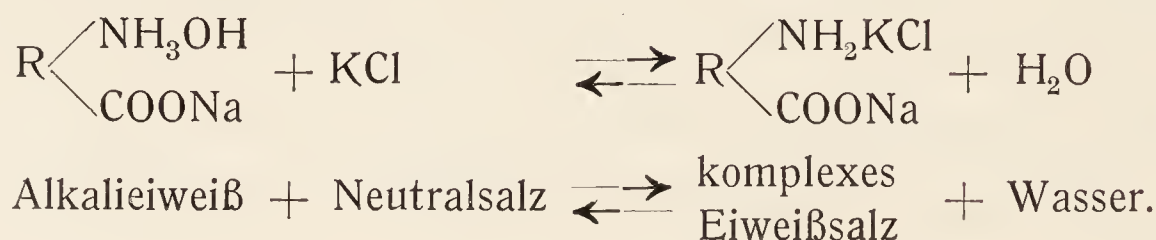
Alkalieiweiß.

Auf Grund der Forschungen von E. Laqueur\*) und O. Sackur an Alkalikaseinaten ist anzunehmen, daß die Eiweißionen die Träger der hohen inneren Reibung sind. Die Ursache dieser Erscheinung beruht auf der starken Hydratation (Wasserbindung) der Eiweißionen. Nach Wo. Pauli und M. Samec\*) ist bei Säure- und Alkalieiweiß die Bildung

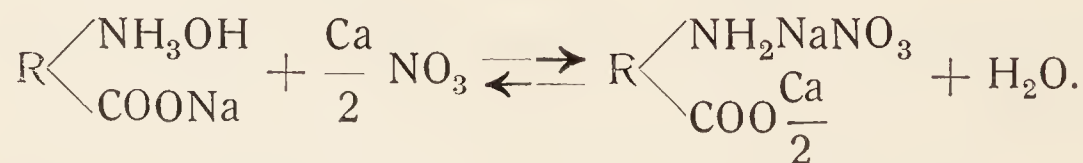
mehrwertiger Ionen anzunehmen. Selbst bei kleinsten Werten für das Molekulargewicht des Eiweißes, sind die gebundenen Säure- bzw. Laugmengen so groß, daß sie auf die Bindung mehrerer Säure- bzw. Alkalimolekeln hinweisen. Damit aber findet die gewaltige Steigerung in der Hydratation durch Säuren und Laugen eine weitere einleuchtende Stütze. Je mehr Eiweißionen eine Lösung enthält, desto stabiler ist sie auch, desto geringer ihre Ausfällbarkeit, z. B. durch Alkohol. — Wir finden hier ganz ähnliche Verhältnisse wie bei den Kristalloiden. Ionen haben häufig eine höhere Tendenz, in Lösung zu gehen und Hydrate zu bilden, als die neutrale Molekel; die Sättigungskonzentration von neutralen Teilen ist stets kleiner als die ihrer Ionen.

### Albumin und Salze.

Durch die soeben geschilderte Vorstellung von der amphoteren Natur des Albumins würden sich die Eigenschaften des stark ionisierten reinen Säure- und Alkalieiweiß gegenüber dem wenig dissoziierten neutralen Eiweiß erklären. — Wie stimmt nun diese Annahme zu dem Effekt der Neutralsalze? Wo. Pauli erklärt ihn folgendermaßen:



Danach würde ein komplexes Eiweißsalz gebildet, dem eine geringere Ionisation zuzuschreiben wäre als dem Alkalieiweiß. Die Wirkung der Erdalkalisalze dürfte nach folgendem Schema verlaufen:



Unter Verdrängung des Alkaliions aus der Karboxyl- in die Amino- gruppe<sup>1)</sup> erfolgt die Bildung eines schwach ionisierten komplexen Salzes. Auch die Einwirkung organischer Basen, die oft hoch toxisch sind, und amphoterer Elektrolyte auf Eiweiß wurde von H. Handovsky untersucht, und passen sich die Ergebnisse dem gezeichneten Schema an.

Eine weitere Abrundung erfuhr das Bild von der komplexen Natur der Eiweißsalze durch das Studium der Eiweiß-Schwermetallsalz-Verbindungen.

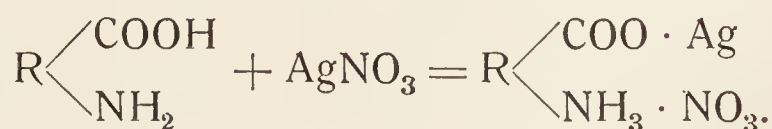
Mischt man Albumin- mit Schwermetallsalz-Lösungen, letztere in abnehmender Konzentration, so erhält man „unregelmäßige Reihen“, die häufig

<sup>1)</sup> Durch dieses Schema soll nicht zum Ausdruck gebracht werden, daß nur freie, endständige NH<sub>2</sub>-Gruppen in Betracht kommen. Auf Grund der Versuche von L. Blasel\*) und J. Matula an Desaminoglutin (Glutin, dessen freie NH<sub>2</sub>-Gruppen beseitigt sind) ist vielmehr anzunehmen, daß auch innere NH-Gruppen an der Salzbildung mit Säuren teilnehmen.

zwei Fällungszonen erkennen lassen: eine bei sehr niederen (0,0001 m und darüber) und eine bei hohen Konzentrationen des Metallsalzes; dazwischen liegt stets ein Band, bei dem keine Fällung eintritt. Die Niederschläge der oberen Fällungszone weisen keine konstante chemische Zusammensetzung auf, sondern sind abhängig von der Konzentration der Komponenten bei der Fällung. — Die Fällungszone bei niederen Metallsalzkonzentrationen wird vermutlich bedingt durch hydrolytisch abgespaltenes Metallhydroxyd, das mit Eiweiß bei Gegenwart von Spuren von Carbonaten oder Phosphaten ausflockt. — Die untere Fällungszone, also die mit sehr niederen Schwermetallsalzkonzentrationen bleibt nämlich aus, wenn man aschefreies Albumin verwendet. So gibt z. B. aschefreies Albumin nach Pauli mit Zink-, Kupfer-, Quecksilber-, Blei- u. a. Salzen auch in niederen Konzentrationen der letzteren keinen Niederschlag, eine Beobachtung, die unabhängig davon durch Schorn bestätigt wurde.

Dagegen haben die Untersuchungen der letzten Jahre wahrscheinlich gemacht, daß in den klaren Lösungen von Albumin und Schwermetallsalzen chemische Verbindungen vorliegen. Man hat sich bei diesen Untersuchungen im wesentlichen zweier Methoden bedient. Northrop\*<sup>1)</sup> und Kunitz (ZnCl<sub>2</sub>-Gelatine), T. Oryng\*) und Pauli (NaCl-Albumin), Pauli\*<sup>1)</sup> und Matula (AgNO<sub>3</sub>-Albumin), Pauli\*) und Schön (ZnCl<sub>2</sub>-Albumin), Modern\*) und Pauli (NaCl-Azidalbumin) bestimmten die vom Albumin gebundene Menge Metallsalz aus der Differenz der Gesamtkonzentration an Metallsalz und der auf potentiometrischem Wege ermittelten Konzentration an freiem Metallion. Diese Methode gibt zu dem Bedenken Anlaß, daß man nicht nur den nicht gebundenen Anteil des Metallsalzes bestimmt, sondern auch den aus einer eventuellen elektrolytischen Dissoziation der Metallsalzeiweißverbindung stammenden. Hierzu kommt, daß sich die potentiometrische Methode zur Untersuchung zahlreicher Metalleiweißbindungen (z. B. Fe, Al, Au, Mg, Ca, Na, K) nicht verwenden läßt. Es schien daher H. Bechhold\*<sup>27)</sup>, E. Heyman\*) und F. Oppenheimer notwendig, die an das Eiweiß gebundene Menge Metallsalz (AgNO<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, AuCl<sub>3</sub>) durch direkte Analyse der mit der kolloiden Phase im Gleichgewicht stehenden intermizellaren Flüssigkeit zu bestimmen. Die intermizellare Flüssigkeit wurde durch Differential-Ultrafiltration gewonnen; durch dieses Verfahren wurde verhindert, daß eine Verschiebung des Gleichgewichts eintrat. Auf diese Weise konnte direkt bewiesen werden, daß in fast allen Fällen die Bindung von Anion und Kation an das Albumin in äquivalentem Betrage erfolgt.

Aus beiden Methoden kann gefolgert werden, daß in den meisten Fällen in den löslichen Metallsalz-Albumingemischen eine chemische Molekülverbindung vorliegt, die im Gleichgewicht mit ihren Komponenten steht, etwa im Sinne der Gleichung:



Diese chemische Betrachtungsweise gewinnt eine Stütze durch die Untersuchungen von P. Pfeiffer\*) und J. v. Modelski, sowie von P. Pfeiffer\*) und Fr. Wittka. Die Genannten haben gezeigt, daß Aminosäuren und Polypeptide von bekanntem chemischen Bau kristallisierte Additionsverbindungen mit Neutralsalzen der Alkalien und Erdalkalien bilden, die nach stöchiometrisch einfachen Verhältnissen zusammengesetzt sind. Diese Molekülverbindungen sind teilweise erheblich leichter wasserlöslich als die Aminosäuren bzw. Polypeptide (Analogie zu den Globulinen), teils so viel schwerer löslich, daß ähnlich wie bei den Eiweißkörpern eine Trennung durch Aussalzung möglich ist.

Die Albumin-Salzverbindungen ein- und zweiwertiger Metallsalze sind durch Wasser vollständig zerlegbar (Bechhold\*<sup>27</sup>), Pauli\*<sup>1</sup>) und Matula, Schorn\*<sup>1</sup>)).

Weniger durchsichtig sind die Verhältnisse bei den dreiwertigen Metallsalzen. In den löslichen Eisenchlorid-Albumin-Gemischen liegen z. B., wie Bechhold\*<sup>27</sup>), E. Heymann\*) und Oppenheimer wahrscheinlich machen konnten, neben dem Komplexsalz Fe-Albumin-Cl<sub>3</sub> noch eine geringe Menge einer Kolloidverbindung Fe(OH)<sub>3</sub> . . Albumin-HCl vor. Wäscht man solche Komplexsalze auf dem Ultrafilter oder durch Dialyse aus, so spalten sie sich hydrolytisch, so daß schließlich Fe(OH)<sub>3</sub>-Albumin zurückbleibt, der Liquor ferri albuminati der Pharmakopoe. — Ähnliches gilt für die Goldchlorid-Albumin-Verbindung.

Bechhold\*<sup>27</sup>) hält es für wahrscheinlich, daß zwischen Albumin und Metallsalzen mehrere Bindungsstufen von verschiedener Festigkeit existieren, unter denen die ausgezeichnet ist, welche ein Äquivalentverhältnis 1 (Metall): 5100 bis 5200 (Albumin) aufweist. Ist das Metallhydroxyd wasserunlöslich, so bleibt dieses beim Auswaschen auf dem Ultrafilter oder bei der Dialyse mit dem Albumin in molekularer oder angenähert molekularer Verteilung zurück, bildet eine Scheinverbindung, welche konstante Proportionen vortäuschen kann.

Mit höheren Metallsalzkonzentrationen, insbesondere der Schwermetallsalze tritt, wie erwähnt, Flockung ein, wobei keine stöchiometrischen Verhältnisse Albumin: Metallsalz gewahrt bleiben. Die Fällung ist hier verknüpft mit einem Denaturierungsvorgang, der außer von der Metallsalzkonzentration, abhängt von Temperatur, pH und Zeit (Thomas\*) und Norris).

Zum Schluß wollen wir nicht unerwähnt lassen, daß beim Schütteln von salzfreien Albuminlösungen mit metallischem Eisen, Kobalt, Kupfer, Blei, Nickel, Aluminium Teile dieser Metalle in Lösung gehen und nach A. Benedicenti\*) und S. Rebello-Alves vom Albumin in einer noch nicht bekannten „maskierten“ Form gebunden werden.

### **Albumin und anorganische Hydrosole.**

Nach U. Friedemann\*<sup>1</sup>) wird elektrolytfreies Albumin sowohl von positiven wie negativen anorganischen Hydrosolen gefällt. — Die hydrophoben Hydrosole wie As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>, Au usw. geben nach Wo. Pauli und

L. Flecker\*) regelmäßig eine Ausflockung, die weder durch Überschuß des anorganischen Hydrosols, noch des Eiweißes aufgehoben wird. Neutralsalze, Säuren und Laugen üben eine Schutzwirkung aus, während Nichtelektrolyte wie Harnstoff und Zucker wirkungslos sind.

Bei hydrophilen positiven anorganischen Hydrosolen, wie z. B.  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  besteht eine optimale Fällungszone, die etwa bei 1 Gewichtsteil  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  zu 3 Gewichtsteilen elektrolytfreiem Eiweiß liegt. Im Überschuß von  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  tritt zunehmende Lösung ein, die etwa beim Verhältnis 2:3 vollständig wird; bei Überschuß von Eiweiß wird keine vollständige Lösung erreicht. — Neutralsalz gibt bei Überschuß von Albumin eine Schutzwirkung, bei Überschuß von  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  wird hingegen die Flockung begünstigt. Säuren hemmen die Flockung; bei  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ -Überschuß wirken Laugen flockend, sonst schützend. Die hydrophilen negativen anorganischen Hydrosolen, wie z. B. Kieselsäure, unterscheiden sich von den positiven nur bei Gegenwart von H und OH-Ionen, die umgekehrt wie bei den positiven wirken.

Bei Fällung durch hydrophobe anorganische Kolloide geht nur ein geringer Bruchteil des Eiweißes in den Niederschlag, während von den hydrophilen Hydrosolen ein großer Teil, unter Umständen das gesamte Eiweiß in den Niederschlag gerissen wird.

So, wie mit anorganischen hydrophilen Hydrosolen, scheinen die Albumine auch mit Eiweißkörpern von ausgesprochen basischem (Histone) oder saurem Charakter zu reagieren (U. Friedemann\*) und H. Friedenthal).

### Globuline.

Globuline nennt man jene Eiweißkörper, welche in halbgesättigter Ammonsulfatlösung unlöslich sind. — Man unterscheidet Euglobuline und Pseudo- oder Paraglobuline. Die Euglobuline sind in Wasser unlöslich; löslich sind sie in verdünnten Salzlösungen und werden von Ammonsulfat gefällt, wenn dies  $\frac{1}{3}$ -Sättigung erlangt. Die Pseudo- oder Paraglobuline sind in Wasser löslich und werden, wie gesagt, erst bei Halbsättigung mit Ammonsulfat gefällt<sup>1)</sup>; Albumine bleiben dann noch in Lösung. Im tierischen Organismus bilden die Globuline einen Bestandteil des Blutserums, der Eier und der Milch; das Myosin des Muskelsaftes ist ebenfalls ein Globulin. Auch in anderen Organen kommen sie in kleinen Mengen vor, so ist z. B. der jodhaltige Eiweißkörper in der Schilddrüse, das Thyreoglobulin, ein Globulin.

In der Pflanzenwelt finden sie sich in großen Mengen als Reservestoffe in den Pflanzensamen. Ein Samenglobulin, das Edestin, ist auch kristallisiert erhalten worden.

<sup>1)</sup> L. Reiner\*) nimmt an, daß die Globuline auch in physiologischer Salzlösung unlöslich und in Serum kolloid gelöst sind. Die Verbindung zwischen Schutzkolloid und Globulin dissoziiert bei der Entfernung der Salze und das sogenannte Euglobulin flockt aus. Diese Ansicht hat manches für sich, denn gereinigtes Euglobulin ist in physiologischer Salzlösung nur wenig löslich.

Dialysiert man z. B. Serum gegen reines Wasser, so fällt Euglobulin aus in dem Maß, als der Inhalt des Dialysenschlauchs salzärmer wird. H. Bechhold\*<sup>4</sup>) konnte auch durch Ultrafiltration und Elektro-Ultrafiltration Euglobulin von dem es lösenden Kochsalz trennen. — In Säuren und Alkalien sind Globuline löslich. — Bei der Aufbewahrung von Globulinen in ungelöstem Zustand (z. B. trocken oder in destilliertem Wasser aufgeschwemmt) tritt eine Veränderung ein; sie verlieren immer mehr ihre Löslichkeit in verdünnten Neutralsalzlösungen. — Analog den Albuminen sind die Globuline amphoter. Bei Gegenwart von Spuren Alkali wandern sie nach der Anode, bei Gegenwart von Säure nach der Kathode. Für Serumglobulin ist nach L. Michaelis der isoelektrische Punkt bei einem  $\text{pH} = 5,30$ .

Sowohl mit Säuren als auch mit Basen bilden Globuline Salze, von denen die ersteren stark, die letzteren schwach hydrolysiert sind. Temperaturerhöhung verstärkt die Hydrolyse, d. h. eine Lösung von Globulin in einer gerade hinreichenden Menge einer schwachen Säure oder eines schwachen Alkalis wird beim Erwärmen trübe, doch ist der Vorgang nicht vollkommen reversibel.

Für das negative Globulinion fand M. Adolf\*) die Wertigkeit 4. — Als Minimalmolekulargewicht ergeben sich 12000 nach W. Pauli\*<sup>10</sup>), 81000 nach Cohn\*), Hendry und Prentiss.

Analog wie bei Albumin sind auch beim Globulin die Globulinionen die Träger der inneren Reibung. Während nämlich die innere Reibung von Globulin in Neutralsalzen gering ist, da sie keine Globulinionen enthalten, ist sie bei den Lösungen in Säuren und Alkalien, die ionisiert sind, erheblich höher; am höchsten ist die Viskosität von Alkalisalzen des Globulins, die am stärksten ionisiert und am wenigsten hydrolysiert sind. — Die Viskosität steigt mit der Konzentration unverhältnismäßig an, und zwar ist das Anwachsen für Alkaliglobulin  $>$  für Säureglobulin  $>$  für Neutralsalzglobulin (W. B. Hardy\*<sup>1</sup>).

W. B. Hardy gibt als Viskositätswerte für 7,59 g Globulin im Liter folgende an:

Wasser . . . . .	= 1
MgSO <sub>4</sub> -Globulin . . . . .	= 4,66
HCl-Globulin . . . . .	= 15,5
NaOH-Globulin . . . . .	= 67,9.

Für die Geschwindigkeit der Globulinionen ergab sich:

Essigsäure-Globulin . . . . .	$23 \cdot 10^{-6}$ cm/sec
HCl-Globulin . . . . .	$10 \cdot 10^{-6}$ „
NaOH-Globulin . . . . .	$7,7 \cdot 10^{-6}$ „

Die Lösungen von Globulin in Neutralsalzen faßt W. B. Hardy als Molekularverbindungen auf, da sie im Gegensatz zu den Lösungen in Alkalien oder Säuren beim Verdünnen gefällt werden. Diese Annahme gewinnt sehr



an Wahrscheinlichkeit dadurch, daß P. Pfeiffer\*) wohldefinierte einfach zusammengesetzte Molekülverbindungen von Aminosäuren und Polypeptiden mit zahlreichen Alkali- und Erdalkalisalzen herstellen konnte.

Aus dem überwiegend sauren Charakter der Globuline ist es auch verständlich, daß eine Neutralsalzlösung von Globulinen durch Säuren gefällt wird. Während Alkaliglobuline in Gegenwart von Neutralsalzen beständig sind, werden Säureglobuline durch sie gefällt.

Nach W. B. Hardy sind im Serum keine Globulinionen vorhanden.

W. Weisbach\*) findet im Serum zwei Globulinquoten: eine thermostabile, die in ausgeflocktem Zustand einer 24stündigen Erwärmung auf 37° standhält und nicht wieder in Lösung geht und eine thermolabile, welche sich wieder lösen läßt. Erstere ist schwerer aus dem Serum ausfällbar, als letztere.

Die Globuline besitzen im normalen Serum eine bestimmte Dispersität, welche sie hindern, das Komplement zu binden (vgl. S. 232). Durch künstliche Mittel und unter pathologischen Verhältnissen (Syphilis) kann sich die Dispersität ändern, so daß Trübung oder Flockung eintreten und das Komplement an das Globulin gebunden wird.

André Mayer\*) fand, daß man aus Eialbumin Stoffe herstellen kann, die in ihren Löslichkeitsverhältnissen ähnliche Eigenschaften aufweisen wie Globulin: Setzt man zu Eialbumin eine bestimmte Menge einer Schwermetallsalzlösung ( $ZnSO_4$ ,  $Zn(NO_3)_2$ ) oder ein positives kolloides Metalloxydhydrosol, wie koll.  $Fe_2O_3$ , so entsteht ein Niederschlag, der in Wasser unlöslich, in Elektrolytlösungen (z. B.  $NaCl$ ,  $Ca(NO_3)_2$  u. a.) hingegen löslich ist. Als „künstliche Globuline“ kann man derartige Komplexe jedoch nicht bezeichnen, denn Albumin unterscheidet sich von Globulin durch einen höheren Schwefelgehalt und das Fehlen von Glykokoll. — Diese Vorgänge dürften sich aus dem S. 174 u. ff. Gesagten erklären.

Aus demselben Grund halten wir es auch für abwegig, wenn Moll\*) sagt, daß bei zweistündigem Erwärmen von Serum unterhalb seiner Koagulationstemperatur die Globulinmenge sich auf Kosten des Albuminanteils vermehre. Lediglich die Löslichkeitsverhältnisse ändern sich.

### Fibrin.

Fibrinogen ist der Bestandteil des Blutplasmas, welcher kurze Zeit nach dem Verlassen der Gefäße gerinnt und den Faserstoff, das Fibrin bildet. — Gerinnt Plasma, welches keine Blutkörperchen enthält, so bilden sich keine Gallerten, sondern faserige Massen, welche für Fibrin charakteristisch sind.

Fibrinogen ist ein globulinartiges Protein, das durch Neutralsalze in höheren Konzentrationen in Lösung gehalten werden kann. Es besitzt nach E. Wöhlisch\*) ein  $pH = 4,85$ ; sein isoelektrischer Punkt liegt (nach Stuber und Fischer) bei 5,0. Das  $pH$  des Fibrin = ca. 6,0. Es nähert sich also dem Neutralpunkt, ähnlich wie genuines Albumin bei der Koagulation.

Löst man Fibrin in äußerst verdünntem Alkali, so erhält man eine Flüssigkeit, die viele Eigenschaften von Fibrinogen besitzt. Bei der Gerinnung legen sich nach Hekma\*) die länglichen Fibrinultramikronen zu Fasern zusammen. — Dies findet seine Analogie in der Bildung von stäbchenförmigen Ultramikronen, wie wir sie bei der „gerichteten Koagulation“ von Vanadinpentoxyd u. a. (vgl. S. 9 u. 10) kennengelernt haben (G. Wiegner\*<sup>3</sup>) u. Mitarb.).

Die normale Gerinnung außerhalb der Gefäße sowie das Produkt davon, das geronnene Fibrin, ist streng zu unterscheiden von der Hitze-koagulation des Fibrins. Das durch Hitze geronnene Fibrin zeigt nicht mehr die gleichen Quellungserscheinungen wie vor der Erwärmung, es ist hydrophob geworden. Geronnenes Fibrin quillt in schwachen Säuren und Alkalien und geht allmählich in Lösung; es folgt dabei denselben Gesetzmäßigkeiten wie Gelatine (s. S. 74 u. ff.). — Die Quellung durch Säuren und deren Beeinflussung durch Salze hat Martin H. Fischer studiert und die Ergebnisse zur Grundlage seiner Theorien über Ödem, Nephritis u. a. (s. d.) gemacht. — Quantitative Untersuchungen über Säurebindung und Quellung von Fibrin haben neuerdings E. Voit\*), Schuldenzucker\*) und Lochmüller\*) veröffentlicht.

Die Gerinnung des Muskelsaftes, der aus rund 30% Myosin und 70% Myogen besteht, ist noch nicht geklärt. Vor allem ist noch zweifelhaft, ob man sie in Analogie setzen darf zu der Fibringerinnung aus Fibrinogen.

### Kernstoffe.

Aus den Zellkernen wurden Stoffe von basischem Charakter hergestellt. Die Histone aus den Leukozyten der Thymusdrüse, den Samenfäden der Fische usw., sowie die von A. Kossel eingehend studierten Protamine, welche besonders aus den Spermatozoen verschiedener Fischarten gewonnen sind. Als solche kommen sie in den betr. Organen nicht vor, sondern in Verbindung mit den sauren Nukleinen als Nukleoproteide und Nukleohiston.

Neutrale Lösungen von Histon geben mit salzarmen Lösungen von Eieralbumin, Kasein und Serumglobulin einen Niederschlag. Wenn wir berücksichtigen, daß besonders Kasein und Globulin ausgesprochen sauren Charakter haben, so ist eine Vereinigung derselben mit dem basischen Histon durchaus verständlich. Wenn jedoch behauptet wird, daß der Niederschlag auf 1 Teil Histon 2 Teile Kasein und Globulin und 1 Teil Eieralbumin enthalte, so ist das von vornherein unwahrscheinlich.

Von U. Friedemann\*) und H. Friedenthal wurde auch nachgewiesen, daß je nach den Konzentrationsverhältnissen, in denen man die Lösungen von Histon und Eiweiß zusammenbringt, der Niederschlag von

durchaus wechselnder Zusammensetzung ist, daß Zusatz von Kochsalz die Fällungszonen verschiebt, daß frische Lösungen andere Fällungsgrenzen besitzen als ältere. Alle diese Tatsachen weisen mit Bestimmtheit darauf hin, daß die Kernstoffe keine chemisch definierten Verbindungen sind, sondern daß sie Kolloidverbindungen wechselnder Zusammensetzung darstellen, entstanden aus einem negativen und einem positiven Kolloid.

### Albuminoide.

Während das organische Gerüst der Pflanzen aus Zellulose besteht, wird das der Tiere aus stickstoffhaltigen Substanzen gebildet, die man unter dem Namen Albuminoide zusammenfaßt. Gleich jenen sind sie chemisch äußerst widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse, gegen Wasser, Salzlösungen, Säuren und Basen.

Die wichtigste unter ihnen ist das Kollagen aus den Knochen, dem Knorpel und den Fibrillen des Bindegewebes. Das Kollagen in Sehnen und Knorpel zeigte im Röntgendiagramm kristallinische Struktur (s. Tafel I) und zwar sind die Kristallite spiralförmig angeordnet. Beim Kochen mit Wasser quillt es, die Kittsubstanzen gehen in Lösung, so daß die „Elementarbausteine“, welche kristallinische Struktur aufweisen, sich voneinander trennen. Diese Elementarbausteine dürften vielleicht einen chemisch ziemlich einfachen Bau aus nur wenigen Aminosäuren besitzen (R. O. Herzog); sie setzen der Hydrolyse größeren Widerstand entgegen und gehen erst bei längerer Behandlung durch kochendes Wasser unter hydrolytischer Spaltung nach und nach in Lösung; es bildet sich Gelatine (Glutin). — Leim besteht aus Glutin, verunreinigt durch Abbauprodukte; je mehr Glutin er enthält, desto hochwertiger ist er (Bechhold\*) und S. Neumann). — Durch Ultrafiltration, Elektro-Ultrafiltration und Elektrodialyse lassen sich aus Leim Abbauprodukte sowie Elektrolyte abtrennen und ein reines Glutin gewinnen (Bechhold und Rosenberg, Prausnitz, Bechhold und E. Heymann). Die Gelatine, an welcher die wichtigsten Untersuchungen über die hydrophilen Gele angestellt sind, von der die ganze Klasse der Gele ihren Namen hat, kommt somit im Organismus nicht vor. (Vgl. auch S. 73 u. ff.)

Während Handelsgelatine auch im Röntgenspektrogramm sich als vollkommen amorph erweist, besitzt eine vollkommen gereinigte Gelatine ein Röntgenspektrogramm, das doch eine gewisse Struktur andeutet. Solche Gelatine wurde nach sehr starker Dehnung von J. R. Katz\*) und O. Gerngroß der röntgenographischen Untersuchung unterzogen und ergab dann ein charakteristisches Interferenzspektrum, welches auf eine gerichtete Anordnung der Strukturelemente schließen läßt. Merkwürdigerweise hat es die größte Ähnlichkeit mit dem Röntgenspektrum des Kollagens. Die Forscher schließen daraus, daß Gelatine und Kollagen chemisch identisch sind, daß lediglich Dispersitätsunterschiede bestehen.

Wegen ausführlicher neuerer Literatur verweisen wir auf das Referat von O. Gerngroß\*<sup>1</sup>).

Auch das, was bei Agar, insbesondere über die Herstellung einer Lösung (S. 156) gesagt ist, gilt für Gelatine. Es sei daran erinnert, daß Säuren und Laugen die Quellbarkeit von Gelatine mächtig erhöhen, daß Salze dem entgegenwirken. Auch die Quellbarkeit passiert bei zunehmender Konzentration von HCl (bei 0,025 n) und KOH (bei 0,028 n) ein Maximum (Wo. Ostwald). Wir finden somit zwischen der Quellung von Gelatine und der Ionisation von Eiweiß (vgl. S. 171 u. ff.) einen vollkommenen Parallelismus. Damit stimmt auch trefflich, daß im isoelektrischen Punkt der Gelatine, nämlich bei einer H-Ionenkonzentration  $\text{pH} = 4,7$  (nach O. Gerngroß  $\text{pH} = 5,1$ ), das Quellungsminimum liegt (L. Michaelis\*) und R. Chiari). Ein zweiter isoelektrischer Punkt wurde bei  $\text{pH} = 7,6\text{--}8$  gefunden.

Das Molekulargewicht der chemischen Gelatinemolekel beträgt

nach Paal (Siedepunktserhöhung) . . . . .	878—960
„ Wintgen (HCl-Bindung) . . . . .	885
„ Procter (HCl-Bindung) . . . . .	900
„ R. O. Herzog (Debye-Scherrer-Diagramm) . . . . .	685
„ Cohn, Hendry und Prentiss (chemische Konstituenten, Säuren- und Basenbindungsvermögen). . . . .	10300

Das physikalische Molekularaggreatgewicht beträgt

nach W. Biltz (osmotische Methode) . . . . .	zwischen 8000 und 18500
„ R. Wintgen (Fällung mit Chromoxydsolen) . . . . .	30000
„ J. Eggert und J. Reitstötter (elektrodialysiert) . . . . .	40000
„ Kunitz (osmotisch, unter Annahme, daß das Hydratationswasser zur dispersen Phase gehört bei 35°) . . . . .	61 000

Eine physikalische Gelatine-Molekel besteht somit aus rund 6 bis 60 chemischen Molekeln.

Gelatine verhält sich nach Wintgen\*) und Vogel gegen Salzsäure wie eine normale einsäurige Base.

J. Eggert\*) und J. Reitstötter berechnen die Dimensionen der Gelatinemolekel bzw. -mizelle wie folgt: Atomabstand 2 Å.; Durchmesser der Molekel (kleinstes chemisch wirksames Teilchen) 5 Å.; Durchmesser der wasserfreien Gelatinemizelle (osmotisch wirksames Teilchen) 37 Å.; Durchmesser der vollständig mit Wasser gesättigten Gelatinemizelle 200 Å.

Von Einzelheiten sei bemerkt: Eine sehr verdünnte Lösung von Gelatine setzt (nach G. Quincke) die Oberflächenspannung von Wasser um 12% herab. Die Löslichkeit von CO<sub>2</sub> ist in Gelatinesolen erheblich höher als in Wasser (im Gegensatz zu anderen hydrophilen Solen).

Eine Gelatine, die vollkommen frei von Elektrolyten und Abbauprodukten ist, hat ihre typischste Eigenschaft verloren: sie bildet in einer Konzentration von weniger als 2% keine klaren Gallerten und Sole mehr, sondern

gerinnt wie saure Milch und läßt sich auch wie diese abfiltrieren und abzentrifugieren (Knaggs\*), Manning und Schryver). Die überstehende Flüssigkeit enthält stets ca. 0,056%ige Gelatine gelöst. Die Gelatine verhält sich also wie eine Substanz, die im Gleichgewicht mit einer gesättigten Lösung steht, eine Anschauung, die bereits Quincke vertreten hat.

Manche Eigenschaften der Gelatine deuten aber auch darauf hin, daß sie aus zwei Substanzen von verschiedenen Eigenschaften besteht: Je mehr man eine Gelatinelösung abkühlt, um so trüber wird sie, das optische Drehungsvermögen ändert sich im Temperaturintervall zwischen 15° und 18°; oberhalb und unterhalb dieser Temperaturen bleibt es konstant. Während die Viskosität einer bei 37° aufbewahrten Gelatinelösung sich nicht verändert, nimmt die Viskosität ständig zu, wenn man die gleiche Lösung bei 6—8° aufbewahrt und die Gallerte dann verflüssigt (Nagorny\*). Dies alles ließe sich noch damit erklären, daß in der Gelatine eine Substanz in zwei verschiedenen Dispersitätsgraden vorliegt. Die nachstehenden Befunde sprechen aber für chemisch differente Bestandteile: Eine bei niedrigerer Temperatur aufbewahrte Gelatine konnte nämlich Nagorny durch Aussalzen, Northrop\*<sup>2)</sup> und Kunitz durch Alkohol in zwei Fraktionen zerlegen, von denen die eine gelatinierte, während die andere in gleicher Konzentration eine Lösung bildete.

Erinnern wir uns, daß die Röntgendiagramme in dem Kollagen auf einen kristallinen Baustein und eine amorphe Kittsubstanz hinweisen, so kann es uns nicht überraschen, wenn wir auch in der Gelatine zwei Substanzen wiederfinden.

Entsprechend anderen Kolloiden (Serumalbumin) vermindert Gelatine die Löslichkeit leicht löslicher Elektrolyte und erhöht die der schwer löslichen. Nachstehend die entsprechenden Zahlen nach den Untersuchungen von Wo. Pauli\*) und M. Samec.

Es lösen sich	in 100 g Wasser + 4% Gelatine	+ 10% Gelatine
Ammoniumchlorid . . . . .	28,49	27,55
Magnesiumchlorid . . . . .	35,94	35,22
Ammoniumrhodanid . . . . .	62,46	61,46
		58,92
		+ 1,5% Gelatine
Kalziumsulfat . . . . .	0,223	0,295
Tertiäres Kalziumphosphat		
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . . . . .	0,011	0,018
Kalziumkarbonat . . . . .	0,004	0,015
Kieselsäure . . . . .	0,023	0,027.

Die Erstarrungs- und Schmelzpunkte hängen stark von der Vorgeschichte der Gelatine ab; je länger man Gelatine erwärmt, desto weniger Neigung zeigt sie zum Erstarren. Beim Erhitzen einer 2%igen Gelatinelösung auf 100° sinkt (nach P. von Schroeder) die relative innere Reibung

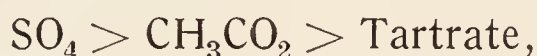
von 1,75 (nach  $\frac{1}{2}$  h) auf 1,22 (nach 16 h). Möglicherweise ist dies bedingt durch zunehmende hydrolytische Spaltung. Immerhin geben nachstehende Zahlen einen gewissen Anhalt.

Gehalt im Liter	Erstarrungstemperatur	Schmelztemperatur
1,8 g	$<10^{\circ}$ (Rohloff u. Schinja)	
2,5 „	$0^{\circ}$ (S. J. Levites)	
50 „	$17,8^{\circ}$ (Pauli*) u. Rona)	$26,1^{\circ}$ (Pauli u. Rona*)
100 „	$21^{\circ}$ ( „ „ „ )	$29,6^{\circ}$ ( „ „ „ )
150 „	$25,5^{\circ}$ ( „ „ „ )	$29,4^{\circ}$ ( „ „ „ )

Durch Elektrolyte werden diese Erstarrungstemperaturen bedeutend verschoben, und zwar sind es die Anionen, welche wesentlich von Einfluß sind, während die Kationen wenig in Betracht kommen.

Es

erhöhen den Erstarrungspunkt: verkürzen die Erstarrungszeit:



erniedrigen den Erstarrungspunkt: verlängern die Erstarrungszeit:



Als Beispiele mögen nachstehende Daten (nach H. Bechhold\*<sup>2</sup>) und J. Ziegler) dienen.

	Schmelzpunkt
10% Gelatine . . . . .	31,6
10% „ + 1 mol NaCl . . . . .	28,5
10% „ + 2 „ Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . . .	34,2
10% „ + 1 „ NaJ . . . . .	12,0.

Jedoch auch Nichtelektrolyte beeinflussen den Schmelzpunkt von Gelatine. Glycerin und Zuckerarten (Mannit, Rohrzucker u. a.) erhöhen (zum Unterschied von Agar), Furfurol, Harnstoff, Alkohole, Resorzin, Hydrochinon, Pyrogallol erniedrigen Gelatinierungstemperatur und -geschwindigkeit. Kolloide ohne eigenes Gelatinierungsvermögen haben keinen Einfluß auf die Gelatinierung.

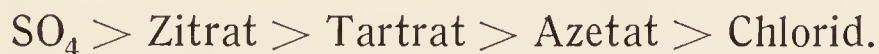
Nachstehende Zahlen nach H. Bechhold\*<sup>2</sup>) und J. Ziegler mögen zur Erläuterung dienen:

	Schmelzpunkt
10% Gelatine . . . . .	31,66
10% „ + 1 mol Traubenzucker . . . . .	32,25
10% „ + 2 „ Glycerin . . . . .	32,17
10% „ + 2 „ Alkohol . . . . .	30,3
10% „ + 1 „ Harnstoff . . . . .	26,3.

Von der Gelatinierung ist scharf zu unterscheiden die Fällung des Gelatinesols. Diese erfolgt nur durch Elektrolyte, während Nichtelektrolyte

die Fällung häufig verhindern. Die Fällung entspricht dem Aussalzen, das wir auch bei Kristalloiden vornehmen können; sie kann nicht nur durch Elektrolyte bewirkt werden, welche den Schmelzpunkt des Gels erhöhen, sondern auch durch solche, die ihn erniedrigen.

Die Fällung macht sich zunächst durch eine Trübung bemerkbar und kann so weit gehen, daß sich eine zähflüssige Gelatinephase von einer leichtflüssigen, mehr wässerigen Phase scheidet. Auch bei der Fällung sind wesentlich die Anionen maßgebend, deren fällende Wirkung sich in folgender Reihe ordnet:



Hierbei treten jedoch manche undurchsichtige Komplikationen auf. Beispielsweise vermehren  $\text{CaCl}_2$  und  $\text{NaCl}$  die Löslichkeit isoelektrischer Gelatine um so mehr, je konzentrierter sie sind.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  hingegen vermehrt ihre Löslichkeit bis  $m/32$ , mit zunehmender Konzentration aber vermindert es sie (J. Loeb\*) und R. F. Loeb).

Die Quellung und Entquellung von Gelatine entspricht derjenigen aller resolublen Gele; wir verweisen auf S. 72 u. ff.

Nach J. Traube\*<sup>1)</sup> und F. Köhler besteht ein Parallelismus zwischen Quellung, Entquellung, Erstarrungs- und Schmelzpunkt bei Gelatine, die mit anderen Substanzen vermischt ist.

Anorganische Hydrosole verhalten sich gegen Gelatine qualitativ so, wie gegen Eiweiß (vgl. S. 176).

Die elastischen Fasern mit ihrem Hauptbestandteil, dem Elastin, sind färberisch besser bekannt, als in ihren übrigen kolloiden Eigenschaften.

Die Kenntnis der Keratine, der Hornsubstanzen, aus denen Haut, Haare, Nägel, Hufe, Hörner, Federn usw. bestehen, verdanken wir vor allem den Forschungen von P. G. Unna und L. Golodetz. Bei der Widerstandsfähigkeit dieser Stoffe gegen chemische Eingriffe bieten Studien an ihnen besondere Schwierigkeiten.

Von den übrigen Albuminoiden, dem Spongin, im Gerüst der Badeschwämme, dem Konchiolin, im Gerüst der Muscheln und Schnecken, ferner von der Gruppe der Albumoide, in der man so ziemlich alle die eiweißartigen Stoffe unterbringt, mit denen man sonst nichts anzufangen weiß, genügt es, wenn wir hier ihre Namen erwähnt haben.

### Nukleoalbumine.

Diese Eiweißkörper werden durch Pepsin-Salzsäure ebenso wie die Albumine verdaut; sie gehen zum größeren Teil in Lösung, daneben aber wird ein zunächst unlöslicher phosphorhaltiger Komplex abgeschieden. — Zu den Nukleoalbuminen gehören das Kasein der Milch, das Vitellin aus dem Eidotter, vielleicht auch das Legumin und das Pflanzenkasein. — Merk-

würdigerweise finden sich unter den phosphorhaltigen Eiweißkörpern aus Pflanzensamen auch einige, die in Alkohol löslich sind (Gliadin aus Getreidesamen und Zein aus Mais). Ob indessen irgendeine innere Verwandtschaft zum Kasein besteht, ist fraglich.

Entsprechend seiner Wichtigkeit ist vor allem das Kasein untersucht. — In der Milch ist das Kasein in Form eines Salzes (an Kalk und Alkali gebunden) gelöst. Durch Zusatz von Säure oder durch Lab kann das Kasein ausgeschieden werden, doch sind die durch Säure- oder Labgerinnung gewonnenen Kaseine nicht identisch. Auch durch Ultrafiltration (H. Bechhold\*<sup>4</sup>) und durch Ausschleudern (H. Friedenthal\*) läßt sich das Kasein von den kristalloiden Bestandteilen der Milch trennen. — Kasein ist wasserunlöslich, wie alle andern Proteine amphoter, doch überwiegt bei weitem der Säurecharakter; schon feuchtes, blaues Lackmuspapier wird von einem Körnchen Kasein gerötet. Sein isoelektrischer Punkt liegt bei einem  $\text{pH} = 4,7$ . — Mit Alkalien und Erdalkalien bildet es wasserlösliche Salze. Auf Grund der Untersuchungen von E. Laqueur und O. Sackur, T. B. Robertson und vor allem von Wo. Pauli und seinen Mitarbeitern läßt sich folgendes aussagen: Titriert man Kasein mit Natronlauge (mit Phenolphthalein als Indikator), so bindet 1 g Trockenkasein rund 0,9 Millimol NaOH und es bildet sich ein neutrales dreibasisches Kaseinsalz, in welchem das Kasein die Wertigkeit 3 aufweist. Dieses Kaseinat kann, ohne seine Wertigkeit zu ändern, noch Kasein addieren zu einer Molekelverbindung  $\text{Na}_3 \cdot \text{Kaseinat}''' \cdot [\text{Kasein}]$ .

Wird neutrales  $\text{Na}_3 \cdot \text{Kasein}'''$  nun weiter mit Lauge versetzt, so erfolgt ein jäher Anstieg der Leitfähigkeit: es werden neue saure Valenzen erschlossen. Übrigens bindet frisches Kasein weniger Alkali, als solches, das schon chemisch behandelt war (z. B. nach Hammarsten).

Aus dem dreibasischen Kaseinat (1 g Kasein auf 1 Millimol NaOH) errechnen sich rund 1000 als Äquivalent- und rund 3000 als Molekulargewicht. Berücksichtigt man jedoch den Tryptophangehalt, so kommt man nach Edwin J. Cohn und R. E. Berggren zu einem Minimalmolekulargewicht von 12800. Diese Molekel müßte 18 Säuregruppen enthalten und 6 weitere, welche bei stark alkalischer Reaktion erschlossen werden. Nach Cohn, Hendry und Prentiss ergibt sich aus den chemischen Konstituenten, dem Säuren- und Basenbindungsvermögen ein Molekulargewicht von 192000.

In Lösung sind nur die Kaseinsalze hydrolytisch gespalten, in denen das Kasein Kation ist, während die Alkalisalze des Kaseins vollkommen ionisiert sind, wie die einer starken Säure. Die Lösungen der Kaseinkalksalze sind opaleszent, da die Erdalkalisalze schwächere Basen sind.

E. Laqueur und O. Sackur\*) zeigten, daß die innere Reibung von Kaseinsalzlösungen entsprechend der elektrolytischen Dissoziation zunimmt, daß jede Verminderung der elektrolytischen Dissoziation von einer Verminderung der inneren Reibung begleitet ist. Die Kaseinionen sind somit die Träger der hohen inneren Reibung.



### Hämoglobin.

Das Hämoglobin, der Blutfarbstoff, wurde kolloidchemisch zuerst von P. Bottazzi\*<sup>2)</sup> untersucht. Seine Farbe, seine leichte Kristallisierbarkeit, sein hochkolloider Charakter machen es vor allen anderen zu kolloidchemischen Forschungen geeignet. Chemisch besteht es aus einem Eiweißkörper, dem ungefärbten Globin aus der Gruppe der Histone, und der gefärbten eisenhaltigen Komponente, dem Hämin einer Tetrapyrrol-Eisenverbindung vom Molekulargewicht 156, der die biologische Funktion zukommt. — Die Reaktionsfähigkeit ist dem Eisen zuzuschreiben, das mit Sauerstoff, Kohlenoxyd und Kohlensäure reversibel reagiert. — Das Hämin macht etwa 4<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, das Globin rund 96<sup>0</sup>/<sub>0</sub> des Hämoglobins aus.

Das Hämoglobin verschiedener Tierarten ist identisch. Unterschiede entstehen nur durch die den betr. Tieren spezifischen Salzgehalte, welche den Dispersitätsgrad des jeweiligen Hämoglobins beeinflussen.

Nach 3- bis 4monatiger Dialyse besaß Hämoglobinlösung eine Leitfähigkeit von  $K_{20}^0 = 1 \times 10^{-4}$ . Nach 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub> monatiger Dialyse war das Hämoglobin vollkommen ausgefallen, doch besaß der Niederschlag nicht die amorphe, flockige Gestalt von anderen Proteinen, sondern eine mehr körnige, wenn auch keine kristallinen Formen zu erkennen waren. — Filtriert man während der Dialyse die Körner ab, so erhält man eine rote, optisch leere Lösung. Eine solche Lösung tritt nicht durch die Dialysiermembran und enthält Teilchen, die auf Grund von Messungen durch Ultrafiltration etwas größer als die von Serumalbumin sind. — Auf Grund seines Eisen- und Schwefelgehalts, sowie seiner O- und CO-Bindung, errechnet sich ein Minimalmolekulargewicht von ca. 16700, während physikalische Messungen ca. 50000 ergeben. Während der Dialyse geht das Hämoglobin in Methämoglobin über. Auch durch Einwirkung von Strahlen (ultraviolette, Röntgen- und  $\gamma$ -Strahlen radioaktiver Elemente) geht Hämoglobin in Methämoglobin über. — Das in Wasser und Neutralsalzen unlösliche Methämoglobin geht bei Zusatz von Spuren Alkali oder Säure wieder in Lösung.

P. Bottazzi\*<sup>2)</sup> nimmt an, daß das Hämoglobin eine in Wasser unlösliche Hämoglobinsäure sei, die gelöst in Form eines Alkali-Hämoglobinsäurebestehes bestehe. Als amphoterer Elektrolyt ist es auch in Säuren löslich, doch übertrifft seine H-Ionen-Dissoziation die der OH-Ionen-Dissoziation. Nach L. Michaelis\*<sup>4)</sup> besitzt Hämoglobin noch geringeren Säurecharakter als Serumalbumin, doch vermag es nach Hasselbach aus einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung Kohlensäure auszutreiben; sein isoelektrischer Punkt liegt bei pH = 6,75. Während L. Michaelis den amphotereren Charakter des Hämoglobins betont, sehen H. Straub\*) und K. Meier in ihm eine ausgesprochene Säure, die bei pH = 7 plötzlich ihre negative Ladung vollkommen verliert, zwischen pH = 7,0 und pH = 6,39 vollkommen neutral ist und dann positive Ladung annimmt. — Für die Bildung von Methämoglobinionen sprechen die Viskositätskurven, die P. Bottazzi\*<sup>2)</sup> bei Lösung in Alkali und Säure erhielt; sie ähneln den Viskositätskurven des Alkali- und

Säurealbumins. — Das vollkommen dialysierte Methämoglobin koaguliert bei 47—53°; bei Gegenwart von Spuren Alkali oder Säure und bei Abwesenheit von Neutralsalzen zeigt es auch bei 100° keine Hitzegerinnung.

Über die O- und CO<sub>2</sub>-Aufnahme des Hämoglobins vergl. S. 357 u. ff.

Das Blut der Cephalopoden (Sepia, Oktopus), mancher Mollusken (Schnecken) und Würmer enthält statt des Hämoglobins einen gut kristallisierenden Stoff, der bei der Sauerstoffaufnahme blau wird, das Hämozyanin. Es ist wie das Hämoglobin ein Atmungsprotein und hat mit jenem in seinen chemischen und physiko-chemischen Eigenschaften große Ähnlichkeit (G. Quagliariello\*<sup>4</sup>), doch enthält es statt Eisen Kupfer. — Für Säugetiere ist es sehr giftig.

Zum Schluß wollen wir noch die Muzine und Mukoide erwähnen. Sie sind die Ausscheidungsprodukte vieler Drüsen und können kurz als die Schleime des tierischen Organismus bezeichnet werden. Chemisch sind sie dadurch charakterisiert, daß sie neben dem Protein Kohlehydrate als Komponente enthalten. Auch kolloidchemisch nehmen sie eine Zwischenstellung ein: sie werden nämlich durch Erhitzen nicht koaguliert, können aber durch Salze und Alkohol ausgeflockt werden. Infolge ihres sauren Charakters werden sie durch Säuren gefällt, durch Alkalien gelöst.

### **Die kolloiden Spaltungsprodukte der Eiweißkörper.**

Durch Säuren, Alkalien und Enzyme erleiden die Eiweißkörper eine hydrolytische Spaltung. Aus dem Verlauf der Viskositätskurve bei längerer Einwirkung von NaOH auf Albumin ist zu schließen, daß der Eiweißabbau an den Eiweißionen ansetzt (W. M. Bayliss, K. Schorr); zu analogen Schlüssen kam T. B. Robertson bei seinen Studien über die Trypsinverdauung des Kaseins. — Unter diesen Umständen ist es verständlich, daß im allgemeinen die Eiweißverdauung durch Enzyme leichter in saurer bzw. alkalischer Lösung erfolgt als in neutraler mit wenig Eiweißionen.

Mit der Verkleinerung der Molekel nimmt die Diffusionsfähigkeit der Eiweißkörper zu, ihre Fällbarkeit durch Neutralsalze ab.

Die Gruppe von Spaltungsprodukten, welche man als Albumosen zu bezeichnen pflegt, dialysiert bereits langsam durch tierische Membranen, während die Peptone sich in dieser Hinsicht von echten Kristalloiden nicht mehr unterscheiden. Daß auch ihnen noch ein gewisser kolloider Charakter anhaftet, beweist die S. 36 beschriebene Häutchenbildung an der Oberfläche von Wasser, die sie etwa in der Ordnung der semikolloiden Farbstoffe rangieren läßt. Ein analoges Bild geben die Versuche H. Beholds\*<sup>4</sup>), der die Albumosen durch Ultrafiltration von der übrigen Flüssigkeit trennen konnte, während die Peptone und die ihnen sehr nahestehenden Deuteroalbumosen C selbst von 10%igen Filtern nicht zurückgehalten wurden.

Sowohl die Albumosen, als auch die Peptone sind offenbar Mischungen vielleicht sehr zahlreicher verschiedener, chemisch mit vereinzelt Ausnahmen noch nicht charakterisierbarer Substanzen. — Ihre Unterscheidung und Klassifizierung erfolgte bisher nach ihrer Fällbarkeit durch Elektrolyte und Alkohol, die voraussichtlich in einem gewissen Zusammenhange mit ihrer Molekular- bzw. Teilchengröße (vgl. S. 92) und mit der Ionisierung steht. Man hat jedoch allen Grund, gegen die darauf begründete Klassifizierung recht skeptisch zu sein, da die Abbauprodukte unter sich, sowie mit Enzymen, durch welche die Spaltung erfolgte, unlösliche oder leicht fällbare Komplexe bilden können. Derartige Komplexe wurden z. B. von H. Rohonyi\*<sup>1)</sup> aus Pepsin und Albumose, aus Papayotin und Kaseosen, den peptischen Spaltprodukten des Kaseins, erhalten. Das Paranuclein, angeblich eines der ersten Abbauprodukte des Kaseins unter Pepsinwirkung, dürfte nach Rohonyi\*<sup>1)</sup> nichts anderes als ein Komplex aus Kasein, Pepsin und Kaseose sein, die Plasteine ein Enzym-Albumosekomplex.

Parallel mit ihrer Fällbarkeit ist H. Bechhold\*<sup>4)</sup> eine Trennung der Albumosen durch verschieden dichte Ultrafilter gelungen.

Ich gebe nachstehend die Klassifikation nach F. Hofmeister-Pick und füge die Ultrafiltrationsergebnisse bei.

	Fällungsgrenzen für Ammonsulfat in Sättigungs- prozenten	Ultrafilter	Fällungsgrenzen für Ammonsulfat in Sättigungs- prozenten
Hetero- und Prot- albumosen . . . . .	24—42%	3%	Rückstand 23% Filtrat 34%
Deuteroalbumosen A .	54—62%	} 4%	Rückstand > 34% Filtrat 95—100%
Deuteroalbumosen B .	70—95%		
Deuteroalbumosen C .	100% + Säure	10%	Rückstand 95—100% + Säure, Filtrat, geringer Bruchteil
Peptone . . . . .	nicht aussalzbar	10%	nicht aussalzbar

Diese Versuche wurden von Edgar Zunz\*<sup>2)</sup> aufgenommen und in großem Maßstabe durchgeführt. Sie führten zu einer Fülle wertvoller Ergebnisse, von denen nur angeführt sei, daß er mittels Ultrafiltration in der „Thioalbumose“<sup>1)</sup> zwei Bestandteile von offenbar verschiedener chemischer Konstitution nachweisen konnte, und daß auch in der Hetero- und Protalbumose mindestens zwei, in letzterer wahrscheinlich sogar drei „Proteosen“ anzunehmen sind.

<sup>1)</sup> Deuteroalbumose A wird von Pick wegen ihres hohen Gehalts an leicht abspaltbarem Schwefel „Thioalbumose“ genannt.

## Kapitel XI.

### Die Nahrungs- und Genußmittel.

Einst galt die Sorge um die Zubereitung der Speisen als eine der vornehmsten Aufgaben der Hausfrau; heute ist diese Obliegenheit in den mittleren und besseren Kreisen fast ganz den Dienstboten überlassen, im Arbeiterstande aber kann ihr die Frau nur wenig Zeit widmen, da sie außerhalb des Hauses mit verdienen muß. Diese Verhältnisse haben es mit sich gebracht, daß die Kochkunst in stetem Rückgang begriffen ist. — Zur Verarbeitung des Rohmaterials zur tischfertigen Speise gehört aber ein reiches Maß von Erfahrung, liebevoller Beobachtung und großem Interesse, das man weder der 20jährigen Köchin noch der abgehetzten Arbeiterfrau zutrauen darf.

Wenn wir die jährlichen Ausgaben im Deutschen Reiche für unsere Nahrung mit 10 Milliarden Mark beziffern, so ist das sicher zu niedrig gegriffen. Man bedenke, wenn man die Ausnutzung dieser Nahrung nur um 1% steigern könnte, so wäre das schon ein jährlicher Gewinn von mindestens 100 Millionen Mark.

Es ist kaum zu erwarten, daß wir dies erreichen werden, indem wir wieder zu früheren Verhältnissen zurückkehren; ein anderes liegt mehr auf unserem Wege: die Umbildung der Kochkunst zur Kochwissenschaft. Auch die Küche wird sich vielleicht mehr zum Großbetrieb umgestalten, und es wird dann Männer und Frauen geben, die auf Grund wissenschaftlicher Vorbildung das Kochen zu ihrem Beruf erwählen.

Die Basis für die Beurteilung und Verarbeitung der Nahrungsmittel ist aber die Kolloidchemie; in der Küche wird nichts anderes als praktische Kolloidchemie getrieben, bestehen doch unsere Nahrungsmittel fast ausschließlich aus Kolloiden, und ihr Ausnutzungswert ist ganz wesentlich von kolloidchemischen Gesichtspunkten zu beurteilen. — Wirklich wissenschaftliche Arbeit ist allerdings in dieser Richtung noch recht wenig geleistet; als ersten Schritt zur Geltendmachung solcher in der Ernährungslehre dürfen wir die Veröffentlichung von Chr. Jürgensen\*) über Schonungsdiät, sowie von J. Rosenstern\*) und Lauter über die Bedeutung der Lösungsform in der Säuglingsernährung begrüßen. Hier werden wir uns darauf beschränken müssen, die Probleme anzudeuten.

**Fleisch.** Was wir als „Fleisch“ genießen, besteht im wesentlichen aus Muskelfasern und Bindegewebe mit zwischengelagertem Fett. Für die Beurteilung des Fleisches gesunder Tiere kommt hauptsächlich seine Herkunft in Betracht: Junge, kräftig genährte Tiere besitzen ein saftreiches Fleisch und ein Bindegewebe von zarter Beschaffenheit, während alte, abgetriebene Tiere saftärmer sind und eine derbere Struktur des Bindegewebes aufweisen. Je leichter quellbar ein Fleisch ist, um so leichter ist es auch verdaulich, wie z. B. Geflügel und Kalbfleisch. Ob sich das Derberwerden des Bindegewebes in Parallele stellen läßt zu dem Verholzen der Pflanzengefäßbündel, das

nach H. Wislicenus\*) (s. S. 276 u. ff.) einer Adsorption von Kolloiden aus dem Kambialsaft entspricht, ist eine noch offene Frage. — Frischgeschlachtetes Fleisch ist zäh; erst mit Lösung der Totenstarre wird es wieder weich. Dies wird bedingt durch Quellungs- und Lösungsvorgänge, welche von O. von Fürth\*<sup>1)</sup> und E. Lenk zu einer sehr interessanten Methode der Fleischuntersuchung benutzt wurden. Nach dem Absterben kommt es im Muskelgewebe zu einer Anhäufung von Milchsäure, die das Quellungsvermögen des Muskelfleisches außerordentlich erhöht (vgl. auch S. 332 u. ff.). Bringt man einen solchen Muskel in verdünnte Kochsalzlösung, so quillt er darin und hat nach rund 25 Stunden ein Maximum von Quellungswasser aufgenommen. Dann folgt eine Lösung des Muskeleiweißes. — Praktisch gestaltet sich die Ausführung derart, daß möglichst gleichgroße Fleischwürfel gewogen, in eine Kochsalzlösung gebracht werden und in stündlichen Abständen die Gewichtsänderung festgestellt wird.

Selbstverständlich muß stets eine Kochsalzlösung gleicher Konzentration (5—10%ig) benutzt werden. In reinem Wasser tritt sofort Entquellung ein, da das Myosin, das Muskeleiweiß darin spontan gerinnt. Ebenso drücken hohe Kochsalzkonzentrationen (25—30%) die

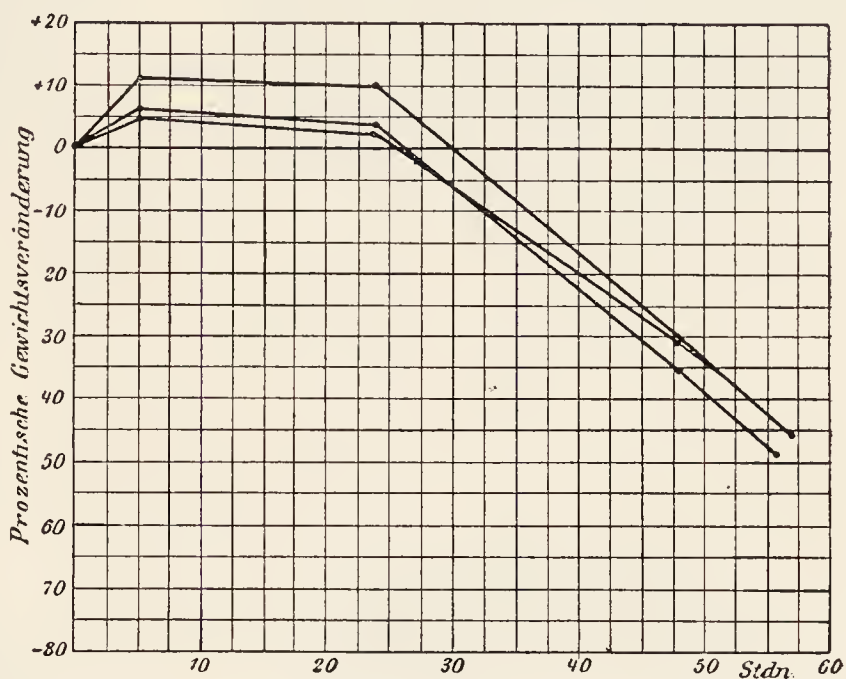


Abb. 52.

3—4<sup>h</sup> nach der Schlachtung.

Kurve herunter. — Die so erhaltene Kurve hat nun je nach dem, was mit dem Fleisch vorging, eine ganz charakteristische Gestalt. Abb. 52 zeigt die Quellungskurve von Fleisch aus Pferdeherz 3 bis 4 Stunden nach der Schlachtung. Abb. 53 nachdem es 3 Tage im Eisschrank aufbewahrt war. Im erstern Fall nimmt es in den ersten 25 Stunden bis zu 10% seines Gewichts Wasser auf; dann folgt Entquellung. Das Eisschrankfleisch hingegen beginnt sofort Wasser zu verlieren und hat bereits nach 47 Stunden 55—75% seines Wassers durch Entquellung verloren. Typisch sind auch die Kurven Abb. 54, 55 u. 56, welche käufliches Rindfleisch, argentinisches Fleisch und Hasenfleisch, das über 1 Jahr bei  $-10^{\circ}$  aufbewahrt war, miteinander vergleichen.

Besondere Eigentümlichkeiten weist Schweinefleisch auf: sein Quellungsvermögen nimmt durch Trocknen und Kochen verhältnismäßig am wenigsten ab.

In enger Beziehung zur Genußfähigkeit von Fleisch steht auch dessen Elastizität und Zerreißfestigkeit unter dem Einfluß von Quellung und Entquellung. Es sei deshalb auf eine bez. Untersuchung von G. Weidenmann hingewiesen.

Die starke Zunahme des Konsums von argentinischem und australischem Gefrierfleisch hat die Aufmerksamkeit auf die Vorgänge gelenkt, welche beim Frieren und Wiederauftauen vor sich gehen. E. Kallert\*) und Plank haben darüber eingehende Studien angestellt. Das Ergebnis läßt sich etwa wie folgt zusammenfassen: Beim Frieren trennt sich Wasser von den Proteinen, tritt aus den Muskelfasern aus und sammelt sich in Form von Eiskristallen zum größten Teil zwischen den Faserbündeln; dieser Vorgang ist gleichbedeutend mit einer Entquellung der Muskelproteine. Der Vorgang ist jedoch beim Auftauen nicht vollkommen reversibel; aus frischen Schnittflächen aufgetauten Gefrierfleisches fließt stets „Fleischsaft“ aus. Dies ist ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal gegenüber frischem Fleisch. Je länger

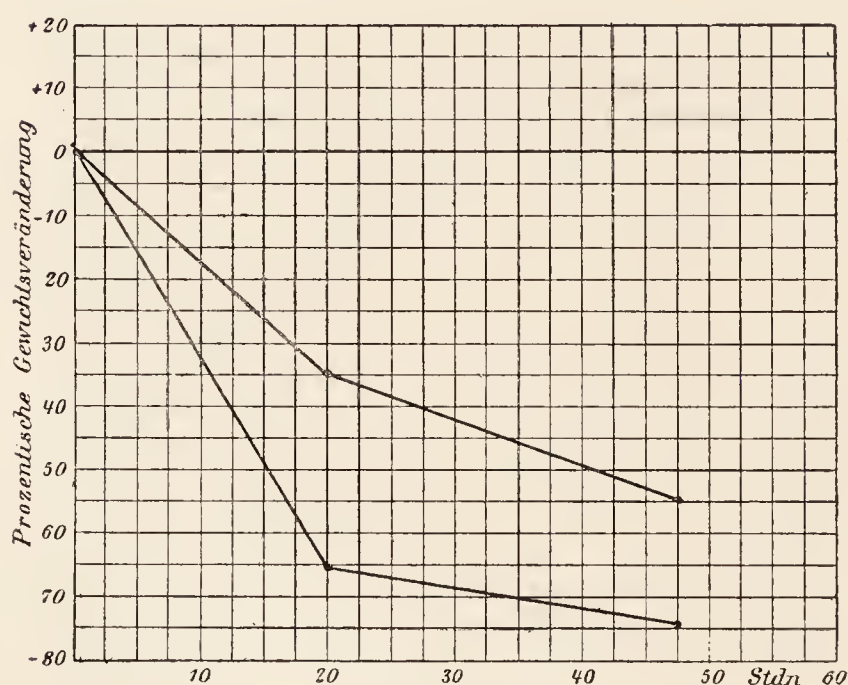


Abb. 53.  
3 Tage altes Eisschrankfleisch.

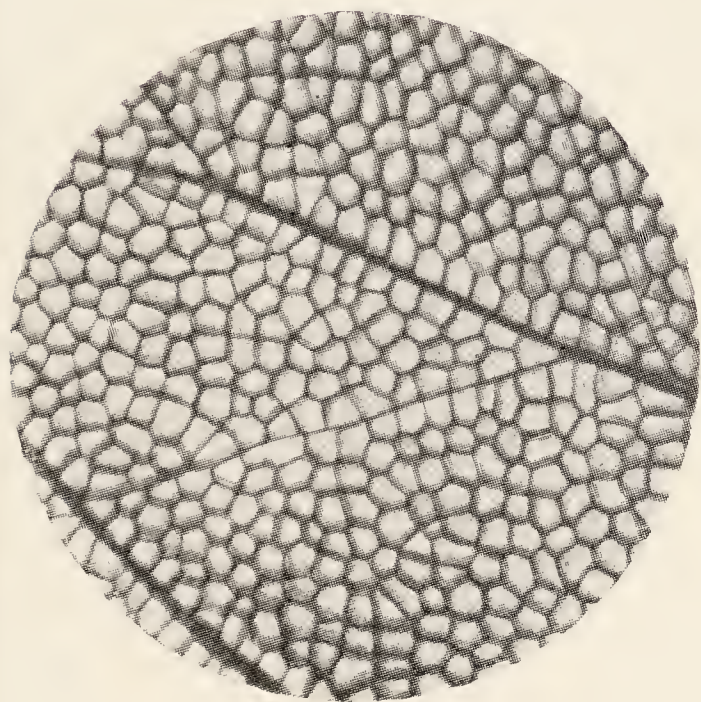
das Fleisch gefroren war um so geringer ist die Reversibilität. — Bedeutungsvoll ist auch die Zeit des Auftauens: je schneller es erfolgt, um so unvollständiger ist die Rückquellung (vgl. Tafel IV).

Beider Zubereitung von Fleisch tauchen neue Fragen auf. Setzt man Kochfleisch mit reinem Wasser an, so erhält man eine „kraftlose“ Brühe. Im Wasser gerinnt nämlich das Muskeleiweiß schon vor der Hitze koagulation und erschwert den Austritt der Kristalloide.

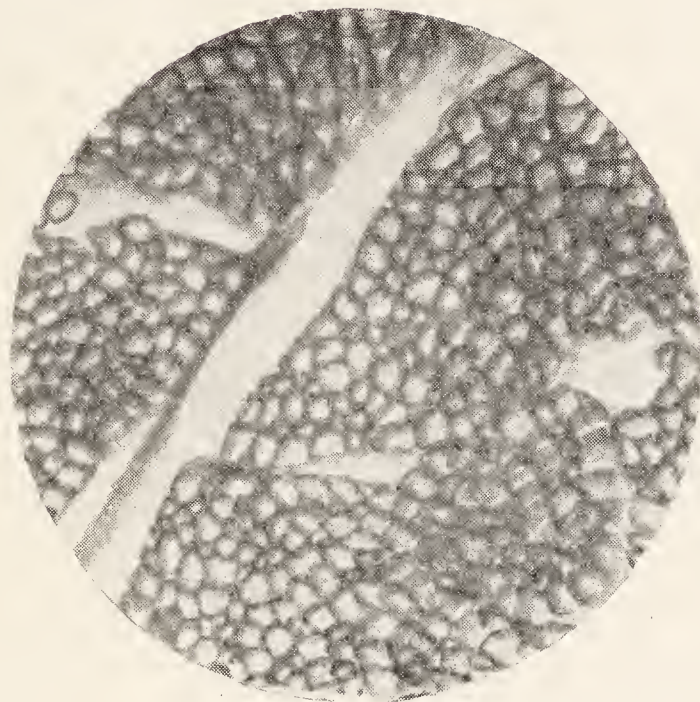
Deshalb fügt man, wo es auf eine gute Suppe ankommt, sofort dem Wasser Kochsalz zu. Beim Kochen verliert das Fleisch unter Hitze koagulation 20—30% Wasser; es ist noch unbekannt, worauf dies zurückzuführen ist. Selbstverständlich ist der Wasserverlust (20—35%) beim Braten. Er würde hier noch größer sein, wenn nicht die Oberfläche durch Begießen mit oder Eintauchen in Fett besonders geschützt würde.

Ein interessanter Kolloidprozeß ist die Herstellung von Sauerbraten. Zu seiner Bereitung wird das Fleisch in Essig oder saure Milch gelegt. Die Säure bedingt eine Quellung, durch welche das Fleisch „saftiger“ wird. Die Wasseraufnahme erfolgt aber nicht gleichmäßig durch die Gewebselemente, sondern das Bindegewebe quillt stärker, als das Muskelplasma. Dies bedingt eine Lockerung des Gefüges: das Fleisch wird mürber und leichter verdaulich (Wo. Ostwald\*<sup>6</sup>).

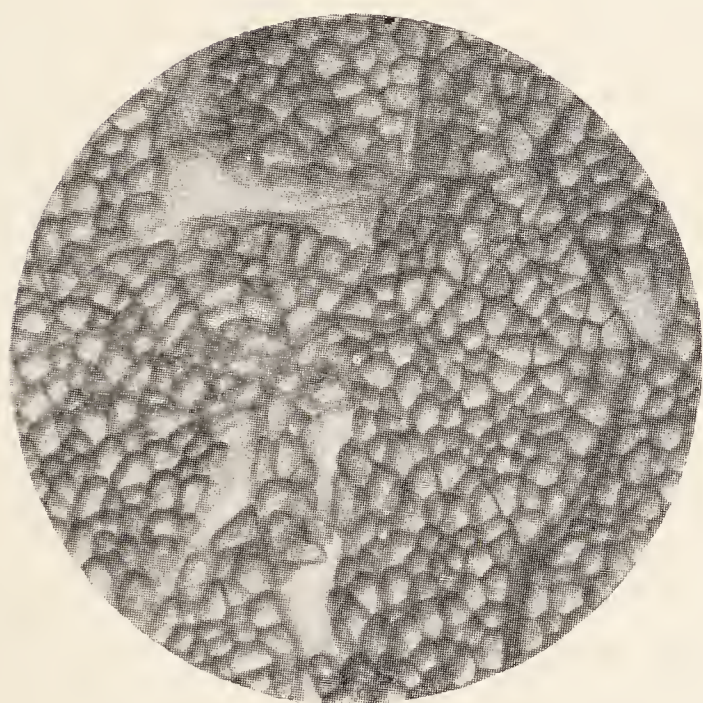
Die Fleischkonserven sind dadurch haltbarer, daß sie wasserärmer sind und daß das Muskeleiweiß in einen eigentümlichen Gelzustand übergeführt ist. Dieses Ziel wird auf die verschiedenste Weise erreicht: Beim Pökeln wird dem Fleisch durch das Salz der Lake Wasser entzogen, gleich-



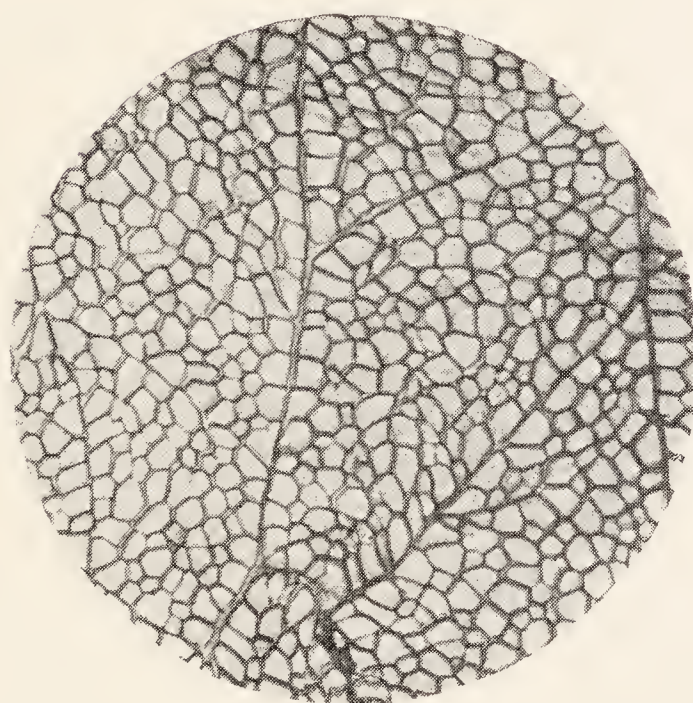
Rinderfilet, frisch.



Rinderfilet, gefroren.



Rinderfilet, schnell aufgetaut, sofort nach dem Auftauen.



Rinderfilet, langsam aufgetaut, 24 Std. nach dem Auftauen.  
Nach E. Kallert.





zeitig findet ein Austausch von Kristalloiden statt, wobei von außen Salze eindringen, die das Eiweiß in seinen Eigenschaften (Hitzegerinnbarkeit, Quellbarkeit) verändern, während Extraktivstoffe austreten und mit der Lake entfernt werden. Offenbar finden noch während der Aufbewahrung erhebliche Veränderungen statt, denn nach A. Gärtner wird Pökelfleisch mit zunehmendem Alter schwerer verdaulich und verliert 30% seines Nährwertes. — Beim Räuchern, dem eine kurze Pökellung voranzugehen pflegt, wird die Wasserentziehung durch einen starken Luftstrom erreicht, und bei dem getrockneten

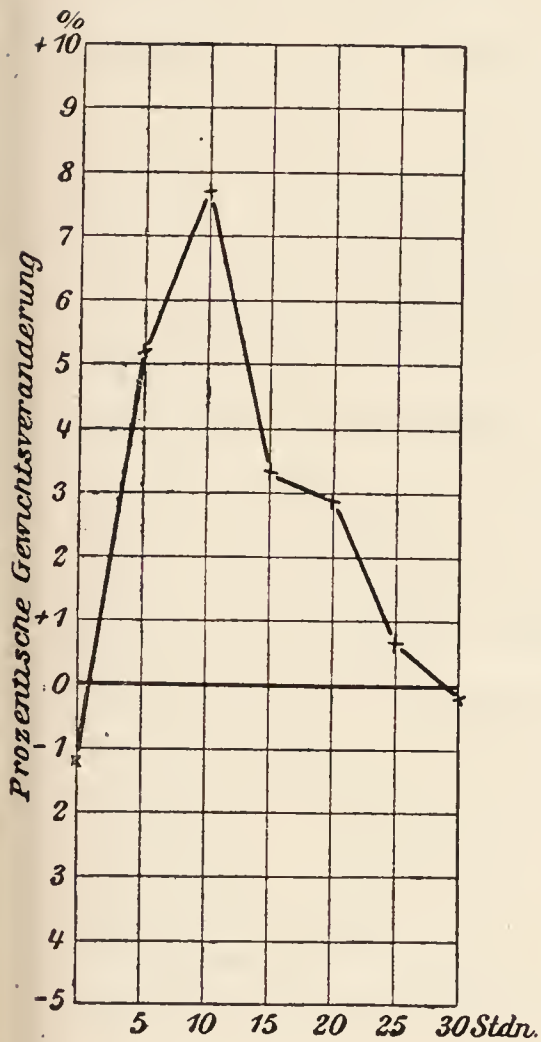


Abb. 54.

Käufliches Rindfleisch.

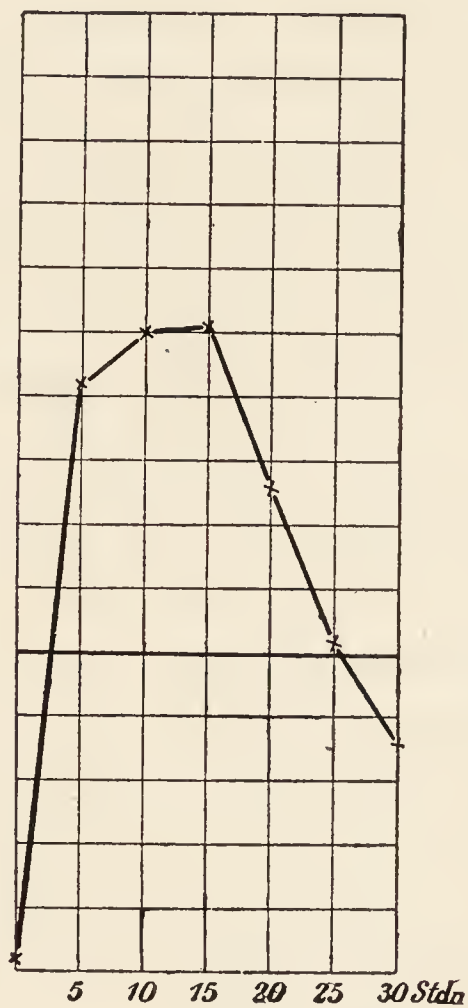


Abb. 55.

Argentinisches Fleisch.

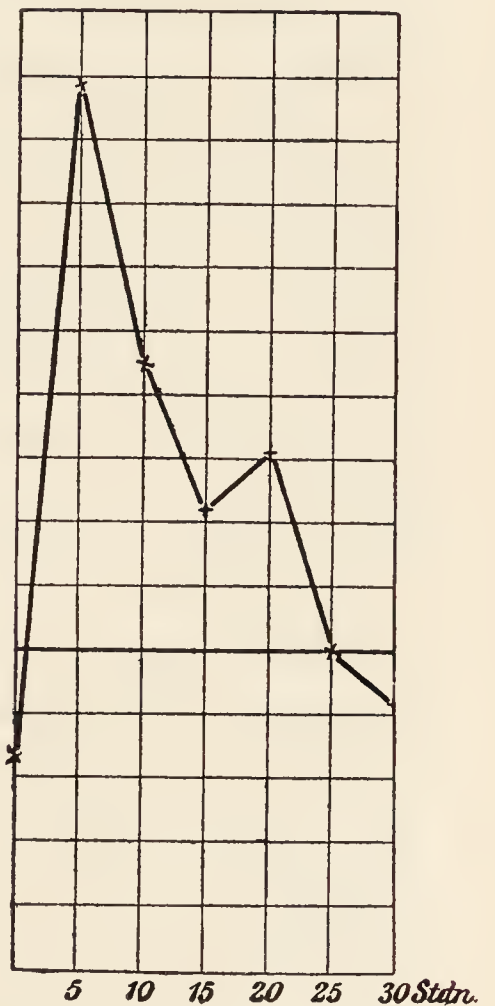


Abb. 56.

Hasenfleisch (über 1 Jahr bei  $-10^{\circ}$  aufbewahrt).

Fleisch, das noch in manchen Gegenden, so in Graubünden, sehr beliebt ist, geht nichts von dem Fleischgehalt, außer Wasser, verloren.

Bekanntlich hängen bei jedem Gel seine Eigenschaften wesentlich von seiner Vorgeschichte ab. Um nur ein Beispiel zu erwähnen, fand F. Stoffel\*) (im Laboratorium von Prof. H. Zangger), daß der Diffusionsweg der gleichen Substanz in der gleichen Gelatine ein anderer war, wenn dieselbe rasch in Eis erstarrt war, oder wenn sie langsam bei Zimmertemperatur abgekühlt wurde. So dürften wir auch beim Fleisch annehmen, daß die Eigenschaften des koagulierten Eiweißes je nach der Vorgeschichte der Koagulierung wechseln werden, und daß damit seine Ausnutzbarkeit im Zusammenhang steht.

Eine Kernfrage bei der Untersuchung von gesundem Fleisch, Fleischkonserven und Nährpräparaten müßte die nach der Ausnutzbarkeit sein,

was sich nur durch umständliche und kostspielige Stoffwechselversuche beantworten läßt. Hier wäre m. E. ein aussichtsreiches Feld für den Kolloidforscher, der sicher in der Lage wäre, einen Teil jener umständlichen Ausnutzungsversuche durch einfachere Methoden zu ersetzen; ich möchte nur u. a. auf die Methoden der Adsorption und Färbung hinweisen, die noch nicht genügend berücksichtigt werden. — Bei den verschiedenen Nährpräparaten (Namen sollen hier nicht genannt werden) ist es ziemlich gleichgültig, ob sie ein paar Prozent Kohlehydrate oder Stickstoff mehr oder weniger enthalten, was stets in den Reklamen besonders betont wird; viel mehr kommt es darauf an, welches ihr Quellungsvermögen ist, ob dieses ihre schnelle und vollständige Ausnützung im Magendarmkanal gestattet.

**Milch und Molkereiprodukte.** Die Milch als physiologisches Ausscheidungsprodukt wird im Kapitel „Sekretion u. Exkrete“ besprochen; dort ist auch manches gesagt, was auf ihre Eigenschaft als Nahrungsmittel Bezug hat. Hier wollen wir uns nur mit der Milchuntersuchung beschäftigen. Die heutigen Methoden zur Milchprüfung berücksichtigen außer dem Wasser- und Fettgehalt vor allem den osmotischen Druck (Gefrierpunktserniedrigung) und die Leitfähigkeit. — Der osmotische Druck ist sehr konstant, so daß sich kleine Wässerungen leicht nachweisen lassen (Gefrierpunktserniedrigung nie unter 0,52—0,53°). — Da Milch weitaus das wichtigste Nahrungsmittel ist, und es von größter Bedeutung sein muß, nicht nur die durch Fälschung bedingten Abweichungen zu konstatieren, sondern auch die innerhalb der normalen Produktion (Nahrungswechsel innerhalb der verschiedenen Jahreszeiten, natürliche und künstliche Futtermittel, Kochen, Pasteurisieren usw.), so unternahmen es H. Zangger\*<sup>2)</sup> und seine Schüler, nach neuen Methoden zu suchen, die besonders auch auf den Charakter der Milch als Lösung von Kolloiden und Elektrolyten Rücksicht nehmen. — Von Kolloidmethoden wandte H. Zangger mit seinem Schüler Kobler die Bestimmung der Oberflächenspannung und der Viskosität an.

Von diesen erwies sich die Bestimmung der Oberflächenspannung als die „weitaus komplizierteste, aber vielleicht die empfindlichste und vielseitigste Methode“. — In der Praxis hat sie sich jedoch nicht bewährt.

Abnormer Protein- und Fettgehalt konnten durch die Untersuchung der Viskosität nachgewiesen werden, ferner Zusätze, die den Quellungsgrad beeinflussen (insbesondere alkalische). — Auch durch intensives Schütteln wurde die Viskosität herabgesetzt, doch gewann die Milch in der Ruhe wieder die ursprüngliche Viskosität bis auf 1%, sofern nicht so lange geschüttelt wurde, bis Fetzen auftraten. — Diese Beobachtung ist insofern von großer praktischer Bedeutung, da die Milch beim Transport starke Erschütterungen erleidet; doch ergaben Versuche, bei denen Milch per Wagen, Bahn und Post über 300 Kilometer gefahren wurde, keine merkliche Viskositätsabnahme, die nicht reversibel gewesen wäre.

Eine höchst wichtige Beobachtung machte Grosser\*) bei Ultrafiltration von Milch. Es zeigte sich nämlich, daß rohe Milch ein weit

kalkreicheres Ultrafiltrat gab als gekochte. Beim Kochen wird also das Kalzium an die Milchkolloide gebunden. Auch zwischen Kuh- und Frauenmilch ergeben sich wesentliche Unterschiede, die zu neuen Fragestellungen über die Ausnutzung der beiden Milcharten Anlaß geben. Die Verteilung der Milchkolloide, auf die J. Alexander und J. G. M. Bullowa aufmerksam gemacht haben, wäre bei einer zukünftigen Milchprüfung zu berücksichtigen.

Da Wasser- und Kristalloidgehalt der Milch fast konstant sind, so lassen sich manche Verfälschungen an deren Abweichungen von der Norm erkennen. Zu diesem Zweck ist es notwendig, Fett und kolloide Bestandteile zu entfernen, ohne den Gehalt an Wasser und Salzen zu verändern. Zum Nachweis von Wasserzusatz koagulieren J. Mai\*) und S. Rothenfußer nach der Methode von Ackermann die Milchkolloide durch Chlorkalzium und sind in der Lage, den Wassergehalt refraktometrisch zu bestimmen. Den Milchzuckergehalt untersucht Kurt Oppenheimer polarimetrisch, nachdem er die Milchkolloide durch kolloides Eisenhydroxyd entfernt hat. — Durch Behandlung von Milch mit Bleiazetat in stark ammoniakalischer Lösung bei 85° gelingt es, neben der Koagulation der Kolloide auch den Milchzucker zu fällen, während nach S. Rothenfußer die Saccharose in Lösung verbleibt. So läßt sich nach Rothenfußer\*) die kleinste Verfälschung durch Fremdzucker (Zuckerkalk) nachweisen.

Unter den Molkereiprodukten sei in erster Linie der kondensierten Milch gedacht. Es ist Milch, die unter Zusatz von 25 bis 50% Rohrzucker eingedickt ist. Jeder, der gezwungen ist, sich ihrer zu bedienen, weiß, wie wenig die meisten Trockenpräparate den Anforderungen eines Milchersatzes entsprechen. Es ist eben eine der wesentlichsten Eigentümlichkeiten der Kolloide, daß ihre Zustandsänderungen nicht in dem Grade reversibel sind, wie bei Kristalloiden; dies dürfte, neben dem Ranzigwerden der Fette, eine Hauptursache für die Minderwertigkeit kondensierter Milch sein. Viele Trockenmilchpräparate geben mit kaltem oder warmem Wasser angerührt eine nur unvollkommene Emulsion, und es bleibt ein Bodensatz. Je älter das Präparat ist, desto unvollkommener ist die Lösung; wir treffen hier wieder auf eine Erscheinung, die beim „Altern der Kolloide“ (S. 77) berührt wurde. Tillmans und seine Mitarbeiter konnten nachweisen, daß für das Unlöslichwerden der Trockenmilch die Wasseranziehung verantwortlich zu machen ist: unter dem Einfluß des Wassers treten die Kaseinmikronen zu größeren Komplexen zusammen, wobei sie Kationen in Lösung schicken (Zunahme der Leitfähigkeit). Durch sorgfältige Aufbewahrung, bei der die Wasseranziehung unterdrückt wird, kann die vorhandene Löslichkeit erhalten werden. J. G. M. Bullowa teilte mir mit, daß Magill in den Vereinigten Staaten ein Verfahren gefunden hat, welches die an der Trockenmilch gerügten Übelstände beseitigt und im großen benutzt wird.

Sahne ist eine Fettemulsion, welche mindestens 10% Fett enthält, die Schlagsahne gar 25%. Diese Emulsion hat bereits die Eigenschaft,

zähe Schaumwände zu bilden, die eine erhebliche Konsistenz besitzen. Um einen höheren Fettgehalt vorzutäuschen, wird fettarmem Rahm Kartoffelmehl, Gelatine oder geschlagenes Eiweiß als Verfälschung zugesetzt. — Auch Kalziumsaccharat vermag die Viskosität zu erhöhen. S. M. Babcock\*) und H. L. Russel empfahlen es als Zusatz zu Milch oder Sahne, die durch Erhitzen dünn geworden. — Die Nahrungsmittelindustrie nahm das auf, und heute kommen solche Kalziumsaccharatlösungen unter den verschiedensten Namen (Grossin u. a.) als Verdickungsmittel in den Handel. Die Wirkung soll nach Fr. Elsner erstaunlich sein; ihr Nachweis ist mit der S. 195 beschriebenen Rothenfußerschen Methode ein leichtes. Einen Kunstrahm gewinnt man durch Emulgieren von warmer Margarine mit Magermilch unter Zusatz von Eigelb.

Aus dem S. 36 u. 37 Gesagten ist verständlich, warum eine Emulsion wie Schlagsahne od. dgl. so steif ist, denn wir wissen, welche Kraft dazu gehört, Blasen von so geringer Größe zu deformieren.

Während bei Milch und Sahne die wässrige kolloide Lösung das Dispersionsmittel, das Fett die disperse Phase ist, wird dies Verhältnis bei Butter umgekehrt. Durch das Schlagen (Buttern) werden die Fettkügelchen in Berührung gebracht und kleben mit ihren Proteinhüllen zusammen (Rahm). Bei der weiteren mechanischen Bearbeitung werden diese Hüllen gesprengt und es erfolgt eine Vereinigung der Fettkügelchen zu größeren Komplexen. — Butter darf gesetzlich nicht mehr als 16% Wasser enthalten, doch gelingt es, sie mit bis über 30% Wasser zu imprägnieren; besonders Alkali und ein Zusatz von Stärkezucker erhöhen nach Juckenaek die Aufnahmefähigkeit, während zunehmender Säuregehalt sie vermindert (W. Meijeringh\*). Das Einkneten von Wasser ist stets auf Täuschung berechnet, da Wasser eben billiger als Butter ist. Immerhin wäre vom Standpunkt des Kolloidchemikers die Frage zu erörtern, ob der Wassergehalt, oder besser der Gehalt an Magermilch, der Butter nicht deren Verdaulichkeit erhöht, ob es nicht gerade die Dispersion durch die eiweiß- bzw. kaseinhaltige wässrige Lösung ist, die die Butter in bezug auf Verdaulichkeit den anderen höher schmelzenden Fetten so überlegen macht, und ob es, wenn die obige Annahme sich als richtig erweisen sollte, nicht einen gesetzlich gangbaren Weg gibt, einen höheren Wasser- (d. h. Magermilch-) gehalt der Butter zu gestatten. Voraussetzung dafür wäre es allerdings, gleichzeitig einen Weg ausfindig zu machen, um dem raschen Verderben entgegenzuwirken; denn je wasserhaltiger die Butter ist, um so rascher verdirbt sie. — Bei der Herstellung von Margarine wird dem Fett Magermilch zugesetzt, um, wie man anzunehmen pflegt, ihr mehr Buttergeschmack zu geben. Es wäre jedoch zu prüfen, ob nicht erst durch diesen Zusatz die der Butter eigene Fettdispersion und damit die leichte Verdaulichkeit erreicht wird. Die Bräunbarkeit der Margarine beim Erhitzen ist jedenfalls auch auf den Magermilchzusatz zurückzuführen.

Durch Überführung der in der Milch kolloid gelösten Eiweißkörper in die Gelform gelangt man zum Käse. Die Koagulation kann durch Lab erfolgen

(Süßmilchkäse) oder durch Säuerung (Sauermilchkäse). Das Koagulum trennt sich von der Molke und erleidet eine immer stärkere Entquellung, bis es formbar geworden ist. — Im Käse haben wir eine Emulsion von Fett im Proteingel. Während beim Mager- oder Sauermilchkäse (Kümmel-, Harzer-, Handkäse) die Fettmenge nur gering ist (der der Magermilch entspricht), ist sie beim Fett- oder Süßmilchkäse (Rahm-, Schweizer-, Camembert-, Roquefortkäse) recht hoch. Ein vom kolloidchemischen Standpunkt höchst interessanter, aber in dieser Richtung noch gar nicht untersuchter Prozeß ist der der Reifung. Bedingt durch Spaltpilze, gehen Änderungen in der Struktur des Käses vor sich, die für jede Käseart spezifisch sind und zu jener speckigen Konsistenz führen, in der die Käsearten in den Handel kommen.

Auch für den Käse beschränkt sich die chemische Prüfung auf den Wasser-, Fett-, Eiweiß-, Salzgehalt und die Konstatierung eventueller Verfälschungen. Das Wesentliche, nämlich die Quellbarkeit bei Gegenwart von Verdauungsfermenten, bleibt heute noch vollkommen außer Betracht, obgleich dies die einfachste Methode wäre, um die für Käse so wichtige Frage der Verdaulichkeit zu lösen.

**Mehl-, Teig- und Backwaren.** Die Untersuchung von Mehl erstreckt sich neben einer mikroskopisch-histologischen Prüfung ganz wesentlich auf seine Verkleisterungs- und Backfähigkeit, zwei Fragen, die ganz in das kolloidchemische Gebiet fallen<sup>1)</sup>. Allerdings ist hierin die Technik der Wissenschaft weit voraus. Es existieren die verschiedensten Methoden zur Erkennung fremder Beimengungen in Mehl, sowie zur Unterscheidung verschiedener Mehlsorten aus der Bestimmung der Verkleisterungstemperatur. Vor allem aber die Backfähigkeit, welche eng mit den Eigenschaften, insbesondere der Quellbarkeit des Klebers zusammenhängt, ist angewandte Kolloidchemie. Je kleberreicher ein Mehl ist, um so mehr Wasser „bindet“ es (38—60%), um so größer ist seine Triebfähigkeit. Die Apparate zu dieser Prüfung messen die Ausdehnung eingeteigten Mehles. — Wie bei jedem anderen Quellungs Vorgang, so entsteht auch bei der Kleberquellung des Teigs Wärme. Die Kleber der verschiedenen Mehlsorten unterscheiden sich durch verschiedene Quellbarkeit, welche deren Dehnbarkeit und Backfähigkeit bedingen. Einen weiteren Einfluß auf die Quellung und damit die Backfähigkeit haben Säuren und Salze. Kohlensäure, Milchsäure sowie Zusatz kleiner Mengen organischer Säuren zu Mehlteigen verbessern nach M. P. Neumann und K. Mohs die Backfähigkeit. Deshalb bedingt auch eine längere Lagerung des Mehls eine Verbesserung, da sich aus den Fetten des Mehls kleine Mengen Fettsäuren abspalten. Erreichen diese aber infolge zu langer oder schlechter Lagerung eine zu große Höhe, so wird die Backfähigkeit wieder herabgesetzt. Ein vom Standpunkt der Kolloid-

<sup>1)</sup> Näheres darüber siehe K. Mohs, Mehlchemie. (Dresden 1927, Th. Steinkopff.)

forschung interessantes Problem ergibt sich auch aus der Feststellung, daß die Backfähigkeit durch vorheriges Erhitzen und Abkühlen sehr beeinflußt werden kann. — Es ist uns auch verständlich, daß das zum Einsteigen benutzte Wasser bedeutungsvoll ist, denn Salze setzen ja die Säurequellung von Kolloiden herunter. Hartes Wasser, welches kohlen- und schwefelsaure Erdalkalien enthält, schädigt den Backprozeß. Den experimentellen Nachweis dafür hat K. Mohs\*<sup>1)</sup> erbracht.

Ich möchte hier nicht unerwähnt lassen, daß Mehle, deren Backfähigkeit gelitten hat (z. B. durch zu starkes Erhitzen beim Mahlen), durch Zusatz von Kochsalz, Gipswasser restituiert werden können.

Wo. Ostwald\*) und H. Lüers haben umfassende Untersuchungen angestellt zur Bestimmung der Backfähigkeit eines Mehls durch Messung der Viskosität einer auf 100° erhitzten Teiglösung. Sie fanden, daß deren Viskosität von einer Reihe Faktoren abhängig ist, die auch die Backfähigkeit bedingen, z. B. Getreidesorte, Ausmahlungsgrad des Mehls, Säuregrad, weiches und hartes Wasser. Insbesondere Milchsäure, die bei der Herstellung des Sauerteigs entsteht, steigert die Viskosität der Teiglösung gewaltig. Spätere Forscher wandelten vielfach in den Bahnen von Wo. Ostwald\*) und Lüers. So haben P. F. Sharp\*) und R. A. Gortner eine Untersuchung mit ähnlichen Methoden veröffentlicht. Sie stellten fest, daß die Maximalviskosität bei etwas mehr als  $\text{pH} = 3$  erreicht wird und durch Alkalien bei  $\text{pH} = 11$ .

Was vom Mehl gesagt wurde, gilt auch zum Teil von den Mehlpräparaten und Kindermehlen. Bei letzteren kommt neben der geeigneten Zusammensetzung insbesondere die leichte Verdaulichkeit in Betracht und die Fähigkeit, klumpige Gerinnung der Milch im Magen zu verhindern.

Es wäre zu prüfen, ob nicht ein Teil der schwierigen und umständlichen Ausnutzungsversuche durch geeignete kolloidchemische Methoden (Quellbarkeit u. a.) ersetzt werden könnten.

Bei den Teig-, Eierteig- und Backwaren (Brot, Nudeln, Makkaroni) fällt eine Erscheinung auf, welche stark an ein analoges Phänomen bei der Milch erinnert; man kann nämlich aus ihnen durch Ätherextraktion niemals die in dem ursprünglichen Mehl vorhanden gewesene Menge Fett zurückgewinnen; auch hier sind es Eiweißhüllen, welche das Fett vom Extraktionsmittel abschließen. Im Zusammenhang hiermit sei erwähnt, daß man bei den Eierteigwaren einen Unterschied macht zwischen freiem Lecithin (durch Äther extrahierbar) und gebundenem (durch Alkohol extrahierbar). Ob es sich hier nicht auch um Adsorptionsfragen handelt?

Nach der Milch ist das Brot unser wichtigstes Nahrungsmittel.

Die Brotbereitung sei hier kurz in Erinnerung gebracht: Das Brot wird aus Mehl bereitet, das, direkt genossen oder zu einem Brei angerührt, schlecht verdaulich wäre, da die Mehlkörner nur geringe Quellungs-fähigkeit besitzen und die Oberflächenentwicklung der Gesamtmasse eine sehr geringe ist. Die Brotbereitung hat den Zweck, die einzelnen Bestandteile den Verdauungssäften leicht zugänglich zu machen. Zu dem Zweck wird der Teig,

das mit Wasser angerührte Mehl, durch Hefe oder Sauerteig in Gärung versetzt. Dabei quellen die Stärkekörner, platzen und nehmen Wasser auf, ein Teil geht in Dextrin über, von diesem wird ein Teil weiter bis zu Zucker, Alkohol und Kohlensäure abgebaut. Die Kohlensäure bewirkt nun durch Schaumbildung eine enorme Oberflächenvergrößerung der Masse. Nebenhergehende fermentative Prozesse machen den Kleber, das Pflanzeneiweiß, quellungsfähig. — Dieser Zustand wird vervollständigt und gewissermaßen fixiert durch das Backen. Die Dextrinierung der Stärke wird damit vervollkommenet, die Oberflächenentwicklung durch die Verdampfung des Wassers und Ausdehnung der Kohlensäure verstärkt, der Kleber koaguliert und weitere Veränderungen durch Abtötung der Gärungserreger unterbrochen. Schließlich hat man ein Gerüst von geronnenem Kleber, dessen Hohlräume mit verkleisterten Stärkekörnern ausgefüllt sind. Die weniger quellungsfähige Rinde bietet einen Schutz gegen Wasseraufnahme und -abgabe aus dem Innern. Ein gutes Brot soll noch 35—45% Wasser enthalten; bei der Aufbewahrung nimmt der Wassergehalt täglich ca. 1% ab, bis er ca. 15% erreicht hat. Dann wird der Wassergehalt abhängig von dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft; also ziemlich die Verhältnisse wie bei einem wiederquellbaren Gel. — Interessant ist auch, daß der Salzgehalt bei dem Quellungszustand eine Rolle spielt, denn ungesalzenes Brot trocknet viel leichter als gesalzenes.

In den verschiedenen Ländern ist die „Teigführung“ verschieden lang. In Deutschland z. B. nur 2 Stunden, wobei der Kleber noch nicht sein Quellungsmaximum erreicht. In England hingegen läßt man den Teig 11 Stunden gehen. K. Mohs\*<sup>2)</sup> fand, daß nach 4 Stunden das Quellungsmaximum erreicht, und das beste Brot gewonnen wird. Seit längerer Zeit hat sich in der Müllerei das Thomas-Humphries-Verfahren eingeführt, welches eine Vorquellung des Klebers bezweckt. Den Zwischenprodukten des Mahlguts oder dem fertigen Mehl wird ein Wassernebel zugeführt, der die Feuchtigkeit des Mehls um ca. 1% erhöht. Durch Zusätze von Säuren (Milchsäure) oder geeigneten Salzen (Ammoniumpersulfat, Kalziumphosphat, Kaliumbromat) zu dem Sprühwasser konnte die Quellfähigkeit des Klebers bzw. der Mehle so beeinflußt werden, daß Mehle verschiedener Herkunft und von größerer oder geringerer „Hartklebrigkeit“ bei der kurzen zweistündigen Backmethode ein gutes Brot ergaben (K. Mohs\*<sup>2)</sup>). Die Versuchsergebnisse entsprachen ganz

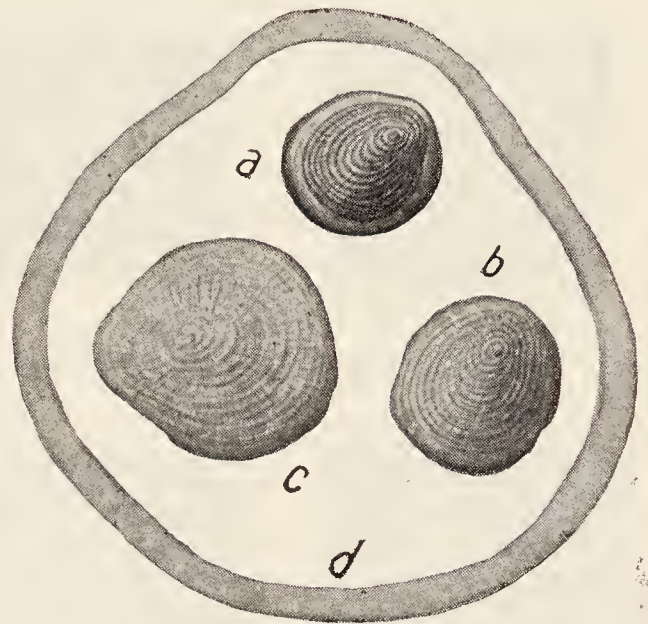


Abb. 57.

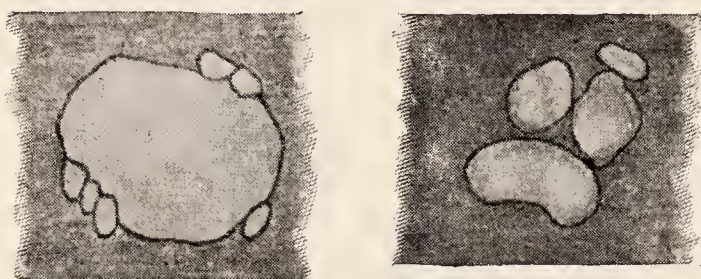
Stärkekorn (Kartoffelstärke).

*a* ungequollen, *b* beginnende Quellung, *c* fortgeschrittene Quellung (die Strukturelemente sind noch erkennbar), *d* letztes Stadium. Die Darstellung *a—d* zeigt die Volumenzunahme während der Quellung.

dem, was nach kolloidchemischen Gesichtspunkten über die Quellung von Proteinen zu erwarten war.

Bei dem dunklen Brot, welches durch Sauerteig in Gärung versetzt wird, bildet sich Milchsäure durch die Wirkung der Milchsäurebakterien des Sauerteigs auf die Stärke. Dieser Milchsäuregehalt, welcher dem Roggenbrot den angenehm säuerlichen Geschmack verleiht, wirkt auf den Feuchtigkeitsgehalt des Brotes, indem er die Quellbarkeit der Brotkolloide begünstigt.

Es ist ein vielfach verbreiteter Irrtum, daß altbackenes Weißbrot wasserärmer, trockener geworden sei. Das ist nicht der Fall; die krümelige



Stärkekörner in frischem Brot.

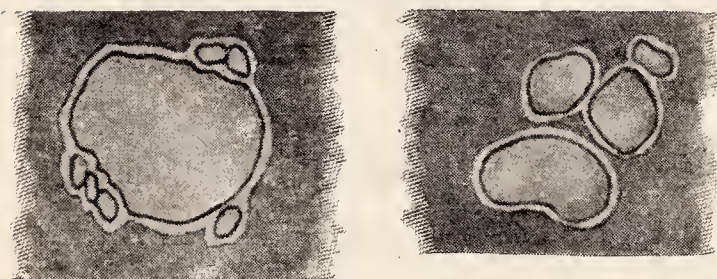


Abb. 58.

Nach dem Altbackenwerden sind die Umrisse der Stärkekörner von Luftkanälchen umgeben (nach Vorschaffelt u. van Teutem).

Konsistenz des altbackenen Brotes ist vielmehr durch eine Wasserverschiebung innerhalb des Gebäcks bedingt: die Stärkekörner geben Wasser an das Eiweißgerüst ab. Auch mikroskopisch zeigt sich die Entquellung durch Auftreten von Luft-rissen zwischen den Stärkekörnern und dem Kleber (vgl. Abb. 58).

J. R. Katz\*<sup>3)</sup> hat dieses Problem studiert und fand, daß bei 50° bis 100° C, sowie unter -10° C (am besten in flüssiger Luft) Weißbrot längere Zeit frisch bleibt, also ein Quellungsgleichgewicht zwischen der Stärke und dem Kleber besteht, das dem des frischen Brotes entspricht; bei 0°—25° C ist hingegen das altbackene Weißbrot die stabile Form. —

Das Altbackenwerden ist ein teilweise reversibler Prozeß: durch Aufwärmen kann man „trockene Brötchen“ wieder frisch machen. Dies ist eine alte Erfahrung, die ja viel geübt wird, doch verdienen die Katzschen Forschungsergebnisse auch bezüglich der Frischerhaltung bei niederen Temperaturen die Beachtung der zuständigen Kreise.

Die Verdaulichkeit und Ausnutzbarkeit des Brotes hängt vor allem von seiner „Dispersionsfähigkeit“ und Quellbarkeit ab. Ein tadelloses Weizenbrot ist bis zu 94%, ein Roggenbrot bis zu 90% ausnutzbar. — Dazu muß das benutzte Mehl möglichst fein sein, andernfalls ist die Ausnutzbarkeit eine unvollkommene. Aber auch der Quellungszustand muß der richtige sein; frisches, also zu nasses Brot, ist schwer verdaulich, es klumpt und macht bei der Durchfeuchtung mit Speichel und den übrigen Verdauungssäften andere Zustandsänderungen durch, als älteres oder trockenes Brot. — Am schwierigsten resorbierbar sind die Eiweißstoffe (55—85%); sie erleiden offenbar durch die starke Erhitzung (im Innern bis zu 100°) bei geringem Wassergehalt eine Koagulation, welche ihre Quellungs-fähigkeit stark beeinträchtigt.



**Bier.** Die wissenschaftlich und technisch so überaus hoch entwickelten Gärungsgewerbe haben auch die Kolloidchemie in den Kreis ihrer Beachtung gezogen und eine nicht unbeträchtliche Literatur (vgl. F. Emslander\*<sup>3</sup>) gezeitigt, die allerdings teilweise von einem gewissen Dilettantismus nicht freizusprechen ist.

Es würde zu weit führen, wollten wir hier den ganzen Gang der Bierbereitung<sup>1)</sup> vom kolloidchemischen Gesichtspunkt betrachten, und müssen wir uns daher auf das fertige Getränk beschränken. (Über Hefe vgl. auch S. 319 und 323.)

Bier ist ein in Nachgärung befindliches Getränk mit einem Gehalt von 2—5% Alkohol und 4—5% Extrakt. Das Extrakt besteht zum größten Teil aus Kohlehydraten (Maltose, Dextrin, Gummi), zum geringeren (ca. 0,6%) aus Eiweißkörpern; ferner aus Salzen, Hopfenbitter, Hopfenharz und einigen alkaloidartigen Substanzen, ferner aus kleinen Mengen von Gärungsprodukten, wie Glyzerin, Milchsäure, Bernsteinsäure.

Der beständige und feine Schaum, den ein frisches Bier zeigen soll, ist bedingt durch seinen Gehalt an Kolloiden; er ist ein Zeichen dafür, daß die Kolloide noch nicht zu weit abgebaut sind, hat aber gleichzeitig die hohe Bedeutung, dem Bier die Kohlensäure zu erhalten. In einer mit Gasen übersättigten Lösung wird nämlich die Bildung von Gasblasen durch gleichzeitig vorhandene Kolloide verzögert oder verhindert. Wir wissen ferner von S. 37, daß ein gewisser Druck dazu gehört, die Oberflächenspannung, z. B. einer Seifenblase, zu überwinden und die Blase zu deformieren; somit befindet sich die Kohlensäure des Bieres im Schaum unter einem gewissen Druck. Windisch\*) und Berman wiesen nach, daß es einen unteren Grenzwert der Oberflächenspannung gibt (38—40 Dyn/cm), bei welchem das Bier nicht mehr schäumt und keine sichtbare Entwicklung von Gärungskohlensäure mehr erfolgt.

Für die Schaumhaltigkeit des Bieres ist weniger die Menge, als die Beschaffenheit der schaubildenden Eiweißkörper maßgebend. Es gibt eiweißreiche Biere, die oft schaumlos bleiben und umgekehrt. Nach R. Emslander\* sind es vor allem die weichen Hopfenharze, welche, neben dem Säuregehalt des Bieres, dessen Eiweißkörper schaubildend machen. Daß auch der Dispersitätsgrad der Bierkolloide eine wichtige Rolle für die Schaumhaltigkeit spielt, geht aus Arbeiten von F. Emslander\*<sup>5</sup>) und von C. Geys\*) hervor. Nach Geys\*) soll die Teilchenzahl eine große sein, die Teilchen sollen weder zu groß, noch zu klein, sondern von mittlerer Dispersität sein und eine gewisse Homogenität in der Größenordnung aufweisen. Ferner sollen die Teilchen noch einer Koagulation fähig sein, es darf noch kein stationärer Zustand, keine Ruhe im System eingetreten sein.

---

<sup>1)</sup> Auf einen interessanten Zusammenhang weist Rich. Emslander\*) zwischen Bierbrauerei und Schüttelinaktivierung von Fermenten (s. S. 212) hin. Es ist den Brauern schon lange bekannt, daß Erschütterungen durch Trambahnen, Maschinen usw. die Gärung und Lagerung nachteilig beeinflussen.

Ein tadelloses Bier soll vollkommen klar sein. Trübe Biere sind unzulässig, hingegen kann gegen eine „staubige“ oder „schleierige“ Beschaffenheit noch kein Einwand erhoben werden. In letzterem Fall kann die disperse Phase aus Eiweißkörpern, Dextrinen oder Hopfenharzausscheidungen bestehen; auch etwas Hefe kann suspendiert sein. Ferner kann Oxalsäure Trübungen verursachen, deren Entstehung nach C. Geys\*) ebenfalls aufs engste mit kolloiden Vorgängen (Aggregation, Dehydratation und Entladung) verbunden ist.

Besonders bei sehr kaltem Bier treten zuweilen Trübungen auf, die auf ausgeschiedene Eiweißkörper zurückzuführen sind; wird das Bier wärmer, so verschwinden sie wieder. In den Vereinigten Staaten, wo stets eiskalte Getränke verlangt werden, hat man sich besonders bemüht, des Übels Herr zu werden. Die Alkalität des Maischwassers, Kohlensäure und atmosphärischer Sauerstoff sollen beim Brauprozeß eine Rolle für die Kältebeständigkeit des Bieres spielen. Nach R. Emslander\*) ist das sicherste Mittel etwas Pepsinzusatz.

Das, was man bei einem Bier als „vollmundig“ bezeichnet, ist bedingt durch den Kolloidgehalt; die Bedingungen dafür sind die gleichen, wie für eine gute Schaumhaltigkeit. Auf Grund dessen, was wir auf S. 201 gesagt haben, dürfen wir a priori annehmen, daß die „Vollmundigkeit“ in hohem Grade abhängig ist von den Elektrolyten, d. h. von dem Gehalt an Säure, sowie von der Art der Salze. Wenn auch die größere Menge der letzteren aus der Gerste stammt, so ist doch ein Teil auf das Wasser zurückzuführen, mit dem gebraut wird, und dessen teilweiser bisher noch unbekannter Einfluß feststeht. — Rein empirisch konnte E. Moufang eine Beziehung zwischen Optimum der Haltbarkeit, „rundem“ und „süffigem“ Geschmack, Bodensatzmenge und Säuregehalt aufstellen, es erhöht nämlich in geeigneten Konzentrationen die Ionisation usw. Wegen des kolloidchemischen Einflusses des Brauwassers auf das erhaltene Bier verweise ich auf F. Emslander\*<sup>1</sup>).

An Eiweißstoffen werden neben Kleber, der sich beim Kochen in essig-saurer Lösung flockig ausscheidet, Peptone angegeben. Auf Grund von Ultrafiltrationsversuchen konnte H. Bechhold\*<sup>8</sup>) in einem Bier jedoch nur Albumosen nachweisen. Behufs Verallgemeinerung wäre jedoch zuvor eine größere Zahl von Bieren in dieser Richtung zu prüfen. E. Fouard scheint dann solche Ultrafiltrationsversuche mit Stärkelösung, Würze und Bier (zit. bei Emslander) fortgesetzt zu haben; auch hat M. H. van Laer\*) wertvolle Versuche angestellt über die Beziehungen zwischen Ultrafiltraten von Bier, Most und deren Durchsichtigkeit. — F. Emslander und H. Freundlich\*) haben kataphoretische Versuche gemacht und fanden, daß die Kolloide nach der Kathode wandern. Mit Rücksicht auf den Säuregehalt des Bieres stimmt dieser Befund mit der Theorie.

R. Marc\*<sup>3</sup>) hat eine einfache Methode zur quantitativen Bestimmung der Bierkolloide vermittels des Flüssigkeitsinterferometers ausgearbeitet.

In wenigen Industrien haben sich kolloidchemische Methoden mit ähnlichem Erfolg eingeführt, wie im Brauwesen. So wird heute die Bestimmung der Schaumhaltigkeit nach Windisch\*), Kalbach und Bauholzer, sowie nach Lüers\*) und Schmal durchgeführt. Zur Verfolgung der Änderung des Dispersitätsgrades wichtiger Kolloide im Werdegang des Bieres wird die Ultrafiltration verwendet (nach Windisch\*), Kalbach und Wentzel). Die Bestimmung der Oberflächenspannung, welche für Schaumhaltigkeit und Vollmundigkeit maßgebend ist, erfolgt nach Lüers\*) und Baumann.

Es sei noch erwähnt, daß F. Emslander\*<sup>2)</sup> den „Schutzkolloiden“ des Bieres eine Bedeutung für die leichtere Resorbierbarkeit von Milch und anderen Nahrungsstoffen zuschreibt.

Schon frühere Versuche, insbesondere von Ross van Lennep\*), wiesen darauf hin, daß bei der Kultur von Mikroorganismen die Gegenwart von Kolloiden und Suspensionen einen gewissen Einfluß hat. Söhngen\*) hat diese Frage einer eingehenden Prüfung bei der Alkoholgärung unterzogen und kommt dabei zu sehr interessanten Resultaten. Er fand, daß kolloides Eisen-, Aluminiumoxyd, Kieselsäure und Humussäure keinen Einfluß auf die Alkoholgärung haben, daß hingegen Torf, Filtrierpapier, Blutkohle und Gartenerde sie mächtig beschleunigen. Auch die Ursache hierfür konnte er nachweisen: die bei der Alkoholgärung sich entwickelnde Kohlensäure hemmt den Gärungsprozeß. Alle Mittel, welche das Entweichen der Kohlensäure begünstigen, fördern auch die Gärung. Die Wirkung der genannten Kolloide ist also eine rein mechanische, etwa dieselbe wie Glaspulver, ein Faden, ein Holzstäbchen oder Platinschnitzel zur Verhinderung des Siedeverzugs. In der Gärungsindustrie ist allgemein bekannt, daß Treber und Gärfäden die Alkoholgärung fördern; durch die Untersuchung von Söhngen\*) findet diese Erscheinung nun ihre Erklärung.

In der Küche spielen die **Gewürze** eine große Rolle; sie regen auf dem Weg über die Nervenbahnen die Sekretion der Verdauungssäfte, des Speichels, Magensafts usw. an. Daneben kommen aber auch vielen von ihnen auffallend quellungsfördernde Eigenschaften zu, worauf Schade\*<sup>9)</sup> aufmerksam macht. Zu ihnen gehören das Piperazin und Piperidin des Pfeffers, das Senföl des Senfs und schließlich auch das Koffein des Kaffees und das Theobromin des Thees. Es ist durchaus möglich, daß diese Genußmittel auch durch Quellungsförderung die Löslichkeit in den Verdauungssäften begünstigen.

Für den Nachweis von Saccharose hat S. Rothenfußer\*) seine Kolloidadsorptionsmethode auf die verschiedensten Nahrungs- und Genußmittel angewandt (Wein, Weißbier, glasierter Kaffee, Farbmaltz, Backwerk usw.).

In der Praxis werden dem Nahrungsmittelchemiker sicherlich noch viele Kolloidfragen auftauchen. — Es wäre zu prüfen, ob die Ausnutzbarkeit des

Eiweißes in den Gemüsen, die bei der Verdauung nur 60—70% beträgt, durch eine geeignete Zubereitung nicht gesteigert werden könnte. Für die Untersuchung der Fruchtsäfte, Gelees, Marmeladen und zu deren Herstellung kämen zweifellos auch kolloidchemische Methoden in Betracht. Erste Versuche in dieser Richtung verdanken wir H. Lüers\*) und K. Lochmüller. In der Konservenindustrie spielen heute Pektinpräparate eine große Rolle; sie dienen dazu, den Gelees und Marmeladen die gallertige Konsistenz zu geben. Ihre wichtigste Eigenschaft ist also ihre Fähigkeit zur Gallertbildung, ihre „Gelierkraft“. Die gen. Forscher messen sie mit einer neuen Apparatur an der Zerreißfestigkeit der Gallerte, die durch das Pektinpräparat beim Zusammenkochen mit Zuckerlösung entsteht. Es ergab sich, daß die Gelierkraft mit dem Zuckergehalt zunimmt und abhängig ist von dem pH. — Das Optimum liegt bei einem pH = 2,95 — 3,05. Ferner setzt die längere Kochzeit die Gelierkraft herab.

Mögen diese bloßen Andeutungen Anlaß geben, auch in der Nahrungsmittelchemie den kolloidchemischen Methoden weitere Aufmerksamkeit zu schenken.

## Kapitel XII.

### Die Enzyme.

(Für eingehendere Studien seien empfohlen: Allgem. Chemie der Enzyme von H. von Euler [Verlag von J. F. Bergmann, München]; Die Fermente und ihre Wirkungen von C. Oppenheimer [Verlag von Georg Thieme, Leipzig 1925—27].)

#### Verzeichnis der bekanntesten Enzyme.

Amylase hydrolysiert Stärke und Glykogen in Dextrine und Maltose.

Carboxylase spaltet Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen, während alle anderen Enzyme Kohlenstoff-Sauerstoff- oder Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen angreifen. — Carboxylase spaltet Ketosäuren in Kohlendioxyd und den nächst niederen Aldehyd.

Chymosin = Lab.

Diastase verflüssigt Stärke und hydrolysiert sie bis zu Maltose.

Emulsin = ein Enzymgemisch, enthält hauptsächlich Laktase und  $\beta$ -Glukosidase, die  $\beta$ -Glukoside spaltet; — hydrolysiert Albumosen und Peptone bis zu den Aminosäuren.

Erepsin hydrolysiert Dipeptide, jedoch keine komplizierteren Eiweißspaltprodukte.

Fibrinferment, hypothetisches Ferment, koaguliert das Fibrin.

Invertase = Invertin = Saccharase.

Katalase spaltet Wasserstoffsperoxyd.

Lab koaguliert Milch.

Lipase hydrolysiert Fette in Fettsäuren und Glyzerin.

Maltase spaltet Maltose und andere  $\alpha$ -Glukoside.

Oxydase, Sauerstoffüberträger.

Oxydo-Reduktasen = Dehydrogenasen = Redoxasen, vermitteln oxydo-reduktiven Ausgleich, z. B. Übergang von Bernsteinsäure in Fumarsäure.

Pankreatin Gemisch mehrerer Enzyme im Pankreassaft.

Papain hydrolysiert Eiweiß.

Pepsin hydrolysiert Eiweiß in saurer Lösung.

Phosphatase spaltet Phosphorsäureester.

Ptyalin = Amylase des Speichels.

Saccharase spaltet Rohrzucker in Dextrose und Lävulose.

Steapsin = Lipase.

Trypsin hydrolysiert Eiweiß in alkalischer Lösung.

Tyrosinase oxydiert Tyrosin und einige seiner Derivate.

Zymase spaltet Zucker in Alkohol und Kohlensäure.

Zur Spaltung von komplizierten Molekeln bedient sich der Chemiker heftig wirkender Reagentien, Säuren, Alkalien usw.; er zerschlägt gewissermaßen das Uhrwerk mit dem Hammer und sucht die unverletzt gebliebenen Bestandteile heraus. Die Natur hat sich dazu die feinsten Handwerkszeuge konstruiert, wie ein Feinmechaniker, der für jedes Schraubchen einen besonders passenden Schraubenzieher oder eine besonders hergerichtete Pinzette benutzt. Diese Werkzeuge zum chemischen Zerlegen und Zusammensetzen sind die Enzyme. — Mit Säuren vermag man Eiweiß sowohl wie Kohlehydrate und Fette zu spalten; die Natur besitzt für jeden Zweck ein besonderes oft sogar mehrere Enzyme. Für die Eiweißspaltung Pepsin und Trypsin, für Stärke die Diastase, für Fette die Lipase.

Wir sehen, daß manche Enzyme zwar recht verschiedene chemische Stoffe zu spalten vermögen, so spalten z. B. die Lipasen einfachere und kompliziertere Glyzeride, hohe und niedere Ester einwertiger Alkohole. Andere Enzyme aber sind ihrem Zweck auf das allerfeinste angepaßt; es gibt z. B. rohrzuckerspaltende Enzyme, die nur an dem Glukoseabschnitt, andere, die nur am Fruktoseabschnitt angreifen. Ein von Emil Fischer gebrauchtes Bild, der das Enzym mit dem Schlüssel, das Spaltungsobjekt mit dem Schloß vergleicht, ist in diesem Fall sehr treffend. Der Vergleich geht noch weiter: mit demselben Schlüssel kann man Tausende von gleichen Schlössern aufschließen und erst mit der Abnutzung des Schlüssels erlangt die Funktion ihre Grenze. Auch zur Spaltung mit Enzymen genügen minimale Mengen, die immer von neuem benutzt werden können. —

Dies deckt sich mit dem, was man in der Chemie als Katalysatoren bezeichnet. Es sind dies Stoffe, welche in kleinsten Mengen eine chemische Reaktion vermitteln bzw. beschleunigen, ohne in die Endprodukte derselben einzutreten. So beschleunigt z. B. Platin die Reaktion zwischen  $\text{SO}_2$  und  $\text{O}$  zu  $\text{SO}_3$  oder die Vereinigung von  $\text{H}_2$  und  $\text{O}$  zu  $\text{H}_2\text{O}$ .

Es liegt in der Natur des Katalysators, daß er zusammengesetzte Stoffe spaltet und aus den Spaltungsprodukten dieselbe Substanz aufbaut, bis ein bestimmtes Gleichgewicht erreicht ist. So vermag das Enzym des Rizinusamens nicht nur Fett in Fettsäure und Glyzerin zu zerlegen, sondern auch aus Glyzerin und Fettsäuren Fette zu bilden. Das Gleichgewicht ist häufig derart, daß die synthetische Wirkung nur ganz untergeordnet erscheint. So spaltet z. B. Amylase Stärke unter Umständen bis zu 99%; aus Maltose

bildet sie möglicherweise nur 1% Stärke. Als Kolloid scheidet diese jedoch aus der Reaktion aus wie ein Bodenkörper; es kann sich somit immer von neuem 1% Stärke bilden, die sich vermutlich nach und nach in Form von Stärkekörnern oder Glykogen ablagert und so zu immer neuer Bildung von Stärke Veranlassung gibt.

Das Hauptinteresse der Enzymforschung konzentriert sich zur Zeit auf die Frage, an welchen chemischen Gruppen die Enzyme angreifen (E. Abderhalden\*<sup>3</sup>), E. Waldschmidt-Leitz\*<sup>1</sup>), während der dynamische Mechanismus etwas in den Hintergrund gerückt ist. Gerade die neueren Forschungen über die Struktur des festen Aggregatzustandes (vgl. S. 48), welche die Abhängigkeit der chemischen Bauelemente von ihrer Umgebung und den verschiedenen Möglichkeiten ihrer Loslösung erweisen, scheinen mir für die Enzymforschung neue Wegrichtungen zu zeigen.

Bisher ist es nicht gelungen, irgendein Enzym in reinem Zustand herzustellen<sup>1</sup>), nur an seiner größeren oder geringeren Wirksamkeit erkennen wir, ob eine konzentriertere oder mehr verunreinigte Form vorliegt. W. M. Bayliss macht mit Recht darauf aufmerksam, daß Enzyme infolge ihrer kolloiden Natur stets Bestandteile der Lösung durch Adsorption mit niederreißen werden, aus der man sie gewinnt. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn man bei Roh-Pepsin und -Trypsin Eiweißreaktion, bei Amylase und Invertase Kohlehydratreaktion beobachtet. H. Rohonyi\*<sup>2</sup>) hat nachgewiesen, daß die proteolytischen Enzyme komplexe Niederschläge mit Eiweiß bilden können. Je weiter jedoch die Reinigung vorschreitet und die Enzymwirkung sich erhöht, um so mehr verschwinden die Reaktionen auf Proteine, Kohlehydrate usf. — In manchen Fällen kann man aus der Diffusionsbestimmung (vgl. R. O. Herzog\*) und H. Kasarnowski ein Urteil gewinnen, ob Gemische vorliegen.

Infolge der steten Gegenwart adsorbierter Fremdstoffe wissen wir noch nichts über die chemische Natur der Enzyme. Man kann heute auch noch nicht sagen, ob die reinen Enzyme Kolloide oder Kolloidelektrolyte sind, die mit Basen und Säuren Salze bilden. Durchaus denkbar wäre es, daß es Enzyme von sowohl kolloidem, wie semikolloidem und krystalloidem Charakter gibt. So konnten Bechhold\*<sup>1</sup>) und Keiner nachweisen, daß Trypsin eine eiweißdichte Membran passiert, während sein Aktivator, die Enterokinase, von ihr zurückgehalten wird, also nur letztere echt kolloid ist. — Auch von der Verbindung der Invertase mit der Saccharose (also dem von der Invertase zu spaltenden Substrat) haben L. Michaelis und M. Rothstein den nicht kolloiden Charakter nachgewiesen.

Von Fodor\*<sup>1</sup>) und seine Mitarbeiter vertreten die Ansicht, daß ein Ferment (Fermentkolloid) aus zwei Stoffen besteht, nämlich einem

---

<sup>1</sup>) Summer und Hand teilen mit, daß sie krystallisierte Urease erhalten haben, die Eiweißcharakter zeige. Nachprüfungen sind abzuwarten.

eigentlich spezifischen, aktiven Stoff mit einer „zymohaptischen“ Gruppe und einem indifferenten kolloiden Träger. Die beiden lassen sich zwar trennen, doch ist die aktive Substanz äußerst labil und verliert ihre enzymatische Wirkung sehr schnell. Haltbar ist die „zymohaptische“ Substanz nur in Verbindung mit dem kolloiden Träger z. B. einem Protein. Auch L. Rosenthaler\*) hat bereits darauf aufmerksam gemacht, daß Proteine dazu bestimmt sind, die Enzyme gegen schädigende Wirkung mancher Agenzien zu schützen; zumal gegen H- und OH-Ionen.

Schon allein der kolloide Zustand, d. h. die große Oberflächenentwicklung, kann unter Umständen Wirkungen ausüben analog denjenigen bestimmter Enzyme. So hat G. Bredig durch die von ihm zuerst durch Zerstäubung hergestellten Metallsole, insbesondere durch Platinsol, Wasserstoffsperoxyd katalysiert, d. h. er hat damit eine Wirkung erzielt, Sauerstoff abgespalten, die in allen ihren Erscheinungen sich an die der Katalase anschließt, ein Ferment, das im Blut, der Milch und vielen tierischen sowie pflanzlichen Geweben vorkommt. G. Bredig bezeichnet deshalb seine Metallsole als „anorganische Fermente“, zumal sie auch andere Eigenschaften mit den Enzymen (oder Fermenten) teilen, auf die wir später zurückkommen werden. Auch andere gute Adsorbentien, wie aktive Kohle, Floridin (eine Bleicherde, die aus Silikaten besteht) vermögen chemische Reaktionen, Polymerisationen in der Art der Enzyme auszulösen (L. Gurwitsch\*). Was allerdings die genannten „anorganischen Fermente“ von den echten Enzymen unterscheidet, ist der Mangel an Spezifität der ersteren.

Als ganz besonders brauchbar zur Trennung von verschiedenen Enzymen, zu ihrer Reinigung, sowie zur Scheidung verschiedener Bestandteile hat sich die Adsorption erwiesen. Diese Methode ist vor allem von Willstätter, von Waldschmidt-Leitz, sowie von Euler und von Fodor\*<sup>1)</sup> und ihren Mitarbeitern für ihre Fermentstudien angewendet worden. Der leitende Gesichtspunkt ist folgender: Eisen-, Aluminiumhydroxyd u. a. adsorbieren elektro-negative, Kaolin und Kieselgur u. a. elektro-positive Kolloide. Wesentlich für die Adsorbierbarkeit ist die Reaktion der Lösung und die Gegenwart von Begleitstoffen (Verunreinigungen). Aus den sich hieraus ergebenden Kombinationen (Adsorption in saurer, in alkalischer Lösung, an Aluminiumhydroxyd oder Kaolin, bei Gegenwart von Begleitstoffen oder nach deren Entfernung) lassen sich eine größere Zahl von Trennungsmöglichkeiten herleiten, die bereits bedeutsame Resultate ergeben haben. — Wichtig ist ferner die Feststellung, daß den Adsorbentien noch besonders selektive Eigenschaften zukommen. So wie z. B. Aluminiumhydroxyd von zwei Säuren die eine stärker adsorbiert, so vermag es auch aus einer Lösung von zwei Enzymen mit saurem Charakter das eine stärker zu adsorbieren. — Neben den genannten Adsorbentien haben sich noch zahlreiche andere von Fall zu Fall als brauchbar erwiesen (Kohle, Mastix, Seide, Wolle, Baumwolle, Papier, Eiweiß-, Fibrinflocken, Niederschläge von Metallverbindungen).

Zur Loslösung von dem Adsorbens (Elution) spielt wieder die Reaktion eine Rolle: verdünntes Ammoniak, Alkaliphosphate, die Substrate, auf welche das Enzym wirkt (Rohrzucker für Saccharase, Kaseinlösung für Trypsin usw.), können zur Abtrennung des Enzyms von dem Adsorbens benutzt werden.

Bei der Filtration und Ultrafiltration von Enzymen können ebenfalls Adsorptionseffekte eine Rolle spielen, und gerade die Ultrafiltration dürfte berufen sein, der Enzymforschung wertvolle Unterstützung zu bieten (Abderhalden und Fodor\*<sup>1</sup>); Bechhold\*<sup>2</sup>) und Keiner; vgl. auch S. 206). Ferner geben Elektro-Ultrafiltration und Elektrodialyse neue Möglichkeiten. Mit letzterer Methode hat R. Fricke\*) eine Reinigung von Malzdiastase erreicht.

Ein Teil der Enzymwirkung findet in deren Adsorbierbarkeit eine Erklärung. Die Stoffe, auf welche sie wirken sollen, sind häufig Kolloide (z. B. die Nahrungsmittel) mit stark entwickelter Oberfläche; infolgedessen werden die adsorbierten Enzyme in höchster Konzentration auf das Substrat wirken können.

Durch die Adsorbentien werden jedoch nicht nur die Enzyme, sondern zuweilen auch die Reaktionsprodukte adsorbiert. Häufen sich diese an, so wird nach bekannten Gesetzen der Reaktionsverlauf verlangsamt. Ein Beispiel dafür bietet die Zersetzung von Wasserstoffsuperoxyd durch Katalase. Der bei der Zerlegung des  $H_2O_2$  in  $H_2O$  und  $O$  entwickelte Sauerstoff wird von der Katalase adsorbiert und verlangsamt die Reaktion (P. Waentig\*) und O. Steche). Manche Enzyme, insbesondere Pepsin und Papayotin, geben sogar, wie schon erwähnt, nach H. Rohonyi\*<sup>4</sup>) in salzfreier, neutraler Lösung mit verschiedenen Eiweißkörpern, auf die sie wirken, resoluble Niederschläge. Die Hemmung in der Wirkung eines Enzyms durch eine Suspension oder ein Kolloid kann unter Umständen durch ein anderes indifferentes Kolloid wieder aufgehoben werden. — Hat man z. B. durch Kohle oder Normalserum die Wirkung von Lab vernichtet, so daß die Mischung keine Milchgerinnung mehr hervorruft, so kann man durch Zusatz von Saponin die Labwirkung wieder herstellen. Der Mechanismus dürfte wohl der sein, daß Saponin das Lab von der Kohle verdrängt. Etwas andere Modifikationen erhält man beim Zusammenwirken mit Cholesterin oder bei Kombinationen von Trypsin — Kohle — Saponin — Cholesterin (Jahnson — Blom). Die zahlreichen Möglichkeiten, welche sich aus den Beziehungen von Enzym und Antienzym (s. das) ergeben, erhalten damit eine physikalische Unterlage.

Der wesentliche Unterschied zwischen einem unverdaulichen Adsorbens und einem solchen, welches durch das Enzym in Lösung geht, ist folgender: Die Bindung z. B. zwischen Tierkohle und Trypsin ist zunächst irreversibel. Das Trypsin ist fixiert; Wasser vermag nun das Trypsin nicht mehr der Kohle zu entreißen, wohl aber Kasein (S. G. Hedin\*<sup>3</sup>). Wir sehen also, daß das Trypsin an der Oberfläche der Kohle vielleicht eine Veränderung erleidet,



ähnlich dem Farbstoff auf der Faser; es würde auch, wenn die Vorgänge im Organismus so verliefen wie bei der Kohle, dem Reaktionsgemisch dauernd entzogen. Wenn aber das Substrat verdaut wird und kristalloide Spaltungstücke entstehen, z. B. bei der Spaltung von Fibrin durch Trypsin, dann hört die Adsorption von selbst auf und das Enzym wird zu anderweitiger Verwendung frei, kann als wahrer Katalysator wirken.

Einleuchtend ist danach auch die Bedeutung der Oberfläche des Substrats für die Enzymwirkung. Je größer die Oberfläche bei gleicher Gewichtsmenge ist, desto rascher wird die Wirkung sein. Dies konnten E. Abderhalden\*) und Pettibone bei der Pankreatinverdauung an Eiweiß, das in verschiedener Art koaguliert war, erweisen.

Mehr als bei anderen Kolloiden tritt bei den Enzymen die elektrochemische Natur in den Vordergrund und beeinflusst Adsorption und Wirkung.

Wir bemerken, daß in vielen Fällen ein Enzym nur sehr schwach auf sein Substrat wirkt, wenn nicht eine gewisse H- oder OH-Ionenkonzentration herrscht; auch begünstigen manche Neutralsalze die Enzymwirkung, andere hemmen sie. Beispielsweise wirkt Pepsin nur in saurer Lösung intensiv, Trypsin nur in alkalischer.

Die Untersuchungen von L. Michaelis\*<sup>2)</sup> und seinen Mitarbeitern zeigen nun, daß den verschiedenen Enzymen eine verschiedene elektrische Ladung zukommt (vgl. auch H. Iscovesco\*<sup>3)</sup>), und daß sie parallel damit von verschiedenen Substraten ungleichartig adsorbiert werden. Wir haben bereits früher erwähnt, daß elektropositive Gele oder Suspensionen, z. B. Eisenoxyd, elektronegative kolloide Lösungen, z. B. Serumalbumin, vollständig adsorbieren. Eine elektronegativ geladene Mastix- oder Kaolinsuspension reißt jedoch nur dann Serumalbumin vollkommen an sich, wenn es durch Ansäuern elektropositiv geladen ist.

Die betr. Untersuchungen ergaben nun für eine Reihe von Enzymen folgendes. — In der Tabelle (s. S. 210) bedeuten  $\times$  ausgesprochene elektrische Überführung (nach der Kathode oder Anode) bzw. vollkommene Adsorption; o keine Überführung bzw. keine Adsorption;  $\times \rightarrow 0$ ,  $0 \rightarrow \times$  größere oder geringere Überführung bzw. Adsorption.

Aus nebenstehender Tabelle erkennen wir, daß für die schwierige und umständliche elektrische Überführung die einfachere Adsorptionsanalyse häufig einen gewissen Ersatz bietet. Für die Kenntnis der Enzyme ist es lehrreich, daß ihre Wirkung am besten ist bei der Reaktion, welche ihrer eigenen Natur entspricht<sup>1)</sup>.

Pepsin verdaut am besten bei saurer, Trypsin bei alkalischer Reaktion. Die Fermente sind amphotere Körper, bei denen teils die positive, teils die negative Ladung überwiegt; infolgedessen wird z. B. das Pepsin bei alkalischer Reaktion in Lösung gehen, von dem Substrat, welches es verdauen

<sup>1)</sup> Eine Tabelle der optimalen Wasserstoffzahlen der Fermente findet sich bei C. Oppenheimer, Die Fermente, 5. Aufl. Bd. 1. S. 68 (1925).

Ferment	Überführung nach der		Adsorbens		neutral Kohle
	Anode (+)	Kathode (-)	+ Eisenoxyd, Tonerde od. dgl.	- Kaolin, Ma- stix, Arsen- sulfid od. dgl.	
Invertase					
in neutraler Lösung	×	0	×	0	×
„ saurer „	×	0	×	0	×
„ alkalischer „			×	0	×
Pflanzen- diastase					
in neutraler Lösung	0—×	×	×	0	×
„ saurer „	0	×—0	0—×	×	×
„ alkalischer „	×	0	×	0	0
Speichel- diastase					
in neutraler Lösung			×	×	×
„ saurer „			×	×	×
„ alkalischer „			×	×	×
Trypsin					
in neutraler Lösung	×	0	×	×	×—0
„ saurer „	0	×	×	×	×
„ alkalischer „	×	0	×—0	0—×	0—×
Pepsin					
in neutraler Lösung	×	0	×	0	×
„ saurer „	×	0	×	×	×
„ alkalischer „	zerstört	zerstört	zerstört	zerstört	zerstört
Lab (Pepsinlab)					
in neutraler Lösung				0	
„ saurer „				0	
„ alkalischer „				zerstört	
Lab (Grübler)					
in neutraler Lösung					
„ saurer „					×
„ alkalischer „					zerstört

soll, losgelöst werden und deshalb unwirksam werden; umgekehrt wohl beim Trypsin. Die Speicheldiastase erweist sich als vollkommen neutral; der Speichel muß ja bei saurer Reaktion ebenso intensiv verflüssigen, wie bei alkalischer. In manchen Fällen sehen wir auch eine gewisse Beziehung zwischen der Reaktion des Substrats, auf welches das Ferment wirken soll, und dem Ferment. So hat z. B. das Pepsinlab offenbar basischen Charakter, das Kasein aber sauren, das Albumin ist in saurer Lösung eine Base, als solche tritt es mit dem sauren Pepsin in Verbindung; in alkalischer Lösung aber ist es eine Säure und kann mit dem basischen Trypsin in Beziehung treten. — Wir treffen hier also ganz die Erscheinungen wieder, welche ich bei meinen Versuchen über die Adsorption von Farbstoffen (S. 31) erwiesen habe.

Nach Willstätter\*) ist jedoch die hier geschilderte polare Natur nicht den Enzymen selbst, sondern den mit ihnen verketteten Begleitstoffen eigen; mit zunehmender Reinigung ändert sich nämlich häufig das Adsorptionsverhalten eines Enzyms. So ist z. B. die rohe pankreatische Amylase von Tonerde adsorbierbar, während dem gereinigten Enzym diese Eigenschaft vollkommen fehlt. An unseren vorigen Ausführungen ändert dies nichts; wir müssen dann eben annehmen, daß der adsorbierbare Begleitstoff als Vermittler zwischen Substrat und Enzym dient, wie der „Ambozeptor“ für das „Komplement“ (vgl. S. 231).

Die Adsorption läßt uns zuweilen noch weitere Einblicke in die Natur eines Enzyms tun. Verliert ein Enzym bei der Adsorption seine Wirksamkeit und gewinnt sie wieder, wenn das Enzym von dem Adsorbens losgelöst wird, so beweist dies, daß die spezifisch enzymatischen Gruppen von dem Adsorbens gebunden wurden; z. B. bei der Adsorption von Pankreaslipase an Cholesterin. — Bleibt jedoch das Enzym trotz Adsorption wirksam, so beweist dies, daß die Bindung an das Adsorbens durch eine unwirksame chemische Gruppe erfolgte, z. B. Saccharase an Tonerde.

In ähnlicher Weise wie H- und OH-Ionen können auch Leicht- und Schwermetallsalze, sowie organische Stoffe unbekannter Zusammensetzung die Wirksamkeit des Enzyms beeinflussen; manche sind sogar für die Enzymwirkung zwingend erforderlich, wie die Enterokinase. Sie können dessen Adsorbierbarkeit begünstigen oder herabsetzen, seine Dispersität beeinflussen, oder, wie viele Schwermetallsalze, irreversible Fällungen bewirken, wodurch die Enzymwirkung aufgehoben wird. — Wegen ihrer Eigenschaft, die Wirksamkeit von Enzymen zu erhöhen oder herabzusetzen, bezeichnet man deshalb die betr. Stoffe als Aktivatoren bzw. Hemmungskörper, obgleich sowohl die stoffliche Natur derselben, ebenso wie die Ursache ihrer Wirkung oft ungemein verschieden, teils auch ganz unbekannt sind.

Bei einer Anzahl von Enzymwirkungen wurde der Reaktionsverlauf untersucht und erwies sich meist als recht verwickelt. Ich verweise auf die Untersuchungen G. Bredigs und seiner Schüler mit Platinsol, die von von Euler und seinen Schülern, von V. Henri\*) mit Invertase und Amy-

lase, von M. Bodenstein und Dietz mit Lipase und von P. Jacobson mit Emulsin u. a. Gerade die Publikation von W. S. Denham\*) aus dem Bredigschen Institut weist überzeugend nach, daß innerhalb aller Komplikationen die hohe Oberflächenkonzentration das Wesentliche für die Beschleunigung des Reaktionsverlaufs ist.

Die Oberflächenkonzentration wird bei Gelen um so größer werden, je besser dem Enzym Gelegenheit geboten ist, in das Substrat einzudringen, d. h. je stärker dessen Quellung ist. Diese Beobachtung kann man immer und immer wieder bei den enzymatischen Spaltungen machen. Einen exakten Beweis dafür führte E. Knoevenagel\*<sup>1</sup>). Er schreibt: „Mit dem Quellungsgrad parallel geht auch die Verseifungsgeschwindigkeit der Azetylzellulose durch wässrige Alkalien, so zwar, daß bei hochgradig gequollenen Azetylzellulosen die Verseifung der Azetylzellulose durch  $\frac{1}{2}$  n KOH schon bei Zimmertemperatur in wenigen Stunden quantitativ verläuft.“

Ein besonders schwieriges Problem ist die spezifische Wirkung der Enzyme. Wertvolle Beiträge zu dieser Frage verdanken wir G. Bredig\*) und Fajans, sowie G. Bredig\*) und Fiske.

Wir können die Enzymwirkung heute so zusammenfassen: Enzym und Substrat werden unter günstigen äußeren Bedingungen an der beiderseitigen Grenzfläche in hohem Maße konzentriert und dadurch der Reaktionsverlauf außerordentlich beschleunigt; die Reaktion zwischen Enzym und Substrat ist eine chemische, bedingt durch die beiderseitige chemische Konstitution bzw. Konfiguration.

Von allen Kolloiden zeigen die Enzyme vielleicht am auffallendsten die Eigenschaft des Alterns. Manche, z. B. das Trypsin, verlieren bereits in trockenem Zustand mit der Zeit ihre Wirksamkeit; in Lösung nehmen sämtliche mehr oder minder rasch ab. Umfangreiche Studien de Gregorio Rocasolanos\*<sup>1</sup>) haben jedoch gezeigt, daß dem Stadium der Abnahme eine Zunahme der katalytischen Kraft vorangeht. Und zwar werden Maximum und Minimum nicht auf stetigem Weg, sondern sprungweise erreicht. Dies wurde am Platin- und Palladium-Elektrosol, sowie an Invertasen festgestellt. — Ähnliche Beobachtungen hat auch Peset\*) an einem hämolytischen Serum gemacht.

Die Frage mag offen bleiben, ob im vorliegenden Fall die Zu- und Abnahme durch Dispersitäts- oder durch chemische Veränderungen bedingt sind. Daß die Aktivität eines Enzyms von seiner Dispersität abhängen kann, hat von Fodor nachgewiesen. — Für eine Dispersitätsänderung als primäre Ursache in vielen Fällen spricht auch die Tatsache, daß manche Enzymlösungen durch bloßes Schütteln inaktiviert werden können; so braucht man z. B. eine Lablösung nur ein bis zwei Minuten in einem Proberröhrchen kräftig zu schütteln, um ihr den größten Teil ihres Kogulierungsvermögens für Milch zu nehmen. Schon E. Abderhalden\*) und M. Guggenheim haben beobachtet, daß Tyrosinase, Hefepreßsaft und Pankreassaft durch 24stündiges Schütteln einen Teil ihrer Wirksamkeit einbüßen

Gleiches fanden A. O. Shaklee\*) und S. J. Meltzer für Pepsin und M. M. Harlow\*) und P. G. Stiles für Ptyalin. — Ganz unabhängig hatten bereits 1908 Signe und Sigval Schmidt-Nielsen\*) die Schüttelinaktivierung bei Lab beobachtet und das Phänomen zum Gegenstand einer eingehenden Untersuchung gemacht. — Daraus ergibt sich, daß die Schüttelinaktivierung eine Oberflächenerscheinung ist; Schüttelzeit und Schüttelgeschwindigkeit beschleunigen die Inaktivierung; Volumen der anwesenden Luftmenge, Enzymkonzentration und Temperatur sind von Einfluß. Das Enzym konzentriert sich im Schaum und an den Oberflächen des Schüttelgefäßes; ersterer hat daher eine erhöhte Aktivität. — Überläßt man eine geschüttelte Lablösung sich selbst, so erholt sich die Lösung, doch erlangt sie nicht mehr ihre ursprüngliche Aktivität, ein Teil bleibt irreversibel. — Setzt man der Lablösung Saponin zu, so erfolgt keine Schüttelinaktivierung, indem das Saponin das Lab aus der Oberfläche verdrängt.

Eine analoge Beobachtung haben dann M. Jacob\*) und A. Schütze veröffentlicht. Sie fanden, daß hämolytisches Komplement (vgl. S. 218, 231 u. ff.) des Meerschweinchenserums durch Schütteln bei 37° inaktiviert wird. Die Reaktivierbarkeit, also die Reversibilität des Vorgangs ist abhängig von der Dauer des Schüttelns. Zuerst wird nur ein bestimmter Anteil des Komplements, bei genügend langem Schütteln jedoch nach H. Ritz\*) das ganze Komplement irreversibel inaktiviert. Die Inaktivierung beruht nach P. Schmidt\*) und Liebers darin, daß sich beim Schütteln das Serum trübt, es bildet sich ein Schaum in dem sich Globulin ausscheidet (vgl. S. 37).

Bei vielen Untersuchungen, besonders auf dem Gebiet der „Immunitätsforschung“ pflegt geschüttelt zu werden, und ich möchte glauben, daß manche Unstimmigkeiten in den Versuchsergebnissen verschiedener Forscher auf Nichtberücksichtigung solcher Oberflächenerscheinungen beruhen.

Der Diffusionskoeffizient einiger Enzyme wurde von R. O. Herzog und H. Kasarnowski\*) gemessen und daraus folgende Molekulargewichte berechnet:

Pepsin . . . . .	13000
Invertin . . . . .	54000
Emulsin . . . . .	45000.

Mit Rücksicht darauf, daß die Reinigungsverfahren zu jener Zeit noch wenig ausgebildet waren, haben diese Zahlen nur bedingten Wert.

Bei Versuchen zur Filtration, Ultrafiltration und Diffusion von Enzymen durch Membranen ist vorher zu prüfen, ob nicht das Filter zu stark adsorbiert. So lassen z. B. Chamberlandfilter Pepsin, Trypsin, Lipase, Zymase nicht durch, obgleich die Porenweite der Filter reichlich groß genug ist. Bei Wahl geeigneter Membranen haben jedoch diese Trennungsmethoden wertvolle Ergebnisse gezeitigt. — Durch Diffusion und Ultrafiltration ist es gelungen, eine Anzahl Enzyme, die man früher für einheitlich hielt, in zwei Bestandteile von verschiedenen Eigenschaften zu trennen. So läßt sich aus

Malz dargestellte Diastase nach S. Fraenkel\*) und M. Hamburg durch Dialyse in zwei Enzyme trennen. Dasjenige, welches diffundiert, verzuckert die Stärke, während das andere nur verflüssigt. — A. von Lebedew\*) hat Hefepreßsaft ultrafiltriert und konnte dadurch den Nachweis erbringen, daß bei der Zuckergärung das Verschwinden des Zuckers und die Bildung von Kohlensäure zwei getrennte Prozesse sind.

Im Verlauf solcher Trennungsversuche hat sich gezeigt, daß die einzelnen Komponenten häufig unwirksam sind, daß sie nur gemeinsam eine enzymatische Wirkung ausüben. Die erste Beobachtung dieser Art rührt von R. Magnus\*<sup>2</sup>) her, der ein Leberextrakt dialysierte. Das anfangs fettspaltende Extrakt wurde hierbei unwirksam; als Magnus jedoch Dialysat und Rückstand vereinigte, hatte die Mischung ihre lipolytischen Eigenschaften wiedererlangt. — Eine analoge Beobachtung machten A. Harden\*) und W. J. Young, als sie Hefepreßsaft ultrafiltrierten; der Filtrierrückstand hatte sein Vermögen der Gärungserregung verloren, gewann es aber wieder, als er mit dem Filtrat vermischt wurde. Bechhold\*<sup>1</sup>) und Keiner trennten Rohtrypsin durch Ultrafiltration in Enterokinase, welche kolloid ist und etwa die Teilchengröße von Gelatine besitzt, und Trypsin, welches semikolloid oder gar kristalloid ist.

Wir sehen also, daß manche Enzyme aus einem kolloiden und einem kristalloiden Bestandteil bestehen, wovon letzteren man nach G. Bertrand als Koenzym oder Koferment bezeichnet. Das Koenzym zeigt auch in anderer Beziehung kristalloide Eigenschaften; im Gegensatz zum kolloiden Bestandteil ist es häufig unempfindlich gegen Kochen. Im Gegensatz zum Aktivator ist das Koenzym streng spezifisch, wie z. B. die Kozymase, welche die Zymase wirksam macht.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit Enzym und Koenzym besitzen das Proenzym und sein Aktivator. Die meisten Enzyme entstehen in einer unwirksamen Form, Proenzym, Proferment oder Zymogen genannt; erst durch Hinzutreten eines meist einfachen kristalloiden Stoffes wird das Proenzym aktiv. Das Proenzym des Pepsins wird z. B. aus der Magenschleimhaut gewonnen und verdaut kein Eiweiß; erst durch Zusatz von sehr verdünnten Säuren wird es zu Pepsin und erlangt seine Verdauungskraft. Das Trypsin des Pankreassaftes wird als unwirksame Lösung, als Proenzym, in das Duodenum entleert; durch Kalziumsalze kann es aktiviert werden. Biologisch ist dies von größter Wichtigkeit, sonst wären die sezernierenden Drüsen vor der Wirkung ihrer eignen Sekrete nicht sicher.

Aktivatoren geben den Enzymen häufig erst ihre Wirksamkeit oder verstärken sie. Im Gegensatz zu den Koenzymen sind sie nicht streng spezifisch. — Aktivatoren sind, so weit bekannt, Kristalloide und bestehen häufig aus einem Stoff bekannter Konstitution, wie sich auch aus obigem ergibt. So sind z. B. nach O. von Fürth\*) und J. Schütz die gallensauren Salze Aktivatoren der Lipase; nach Bierry\*) und V. Henri die Chlor- und Bromionen von Alkalisalzen die Aktivatoren für die Wirkung

von Pankreassaft auf Stärke, nach C. Ne u b e r g\*<sup>5)</sup> das Gemisch der  $\alpha$ -Ketosäuren bzw. Aldehyde Aktivatoren der Zymase, Kochsalz der Aktivator für tierische Amylasen u. a.

Während die Koenzyme und Aktivatoren meist Kristalloide sind, sind die Antienzyme meist kolloider Natur. Antienzyme sind Stoffe, welche die Wirkung der Enzyme aufheben. Sie ähneln den Antitoxinen, welche die Toxine entgiften, kommen teilweise, wie jene, normalerweise im Serum vor oder können durch Injektion eines Enzyms darin erzeugt werden. Beispielsweise enthält Pferdeserum in größeren Mengen ein Antilab, das die Gerinnung der Milch durch Lab aufhebt. Durch Injektion der betr. Enzyme hat man ein Antienzym von Lipase, Emulsin, Amylase, Pepsin, Papain und Urease erzeugt. Ausnahmsweise scheint das Antitrypsin kristalloid zu sein, da es leicht diffundiert. Es ist das Antienzym, welches die Eingeweidewürmer vor der Verdauung durch den Pankreassaft schützt.

Die Beziehung zwischen Enzym und Antienzym ist nach S. G. H e d i n\*<sup>2)</sup> die einer Adsorption, der dann wahrscheinlich eine Fixierung folgt.

---

## Kapitel XIII.

### **Immunitätsreaktionen.**

Es kann uns nicht besonders wundernehmen, daß der Organismus einer großen Giftdosis unterliegt, sich dagegen von einer geringen Menge zu erholen vermag. Seit das Wesen der Infektionskrankheiten erkannt war, mußte es jedoch jeden Biologen überraschen, daß ein infizierter Organismus nicht allemal selbst von der geringsten Infektion dahingerafft wird. Mikroorganismen vermehren sich ja ins Ungemessene und es ist theoretisch nur eine Frage von Stunden, ob man mit großen oder kleinen Dosen infiziert wird. Wäre diese Annahme, zu der wir durch die Beobachtung an der Nährbouillon geführt werden, richtig, so könnte schon längst kein lebendes Wesen, weder Pflanze noch Tier mehr existieren. Dem lebenden Organismus müssen somit Kräfte innewohnen, die ihn gegen die pathogenen Infektionserreger schützen; er vermag Stoffe zu erzeugen, die ihn gegen jene Schädigungen immun machen, und die man deshalb als Immunkörper bezeichnet.

Als Begründer der systematischen Immunitätsforschung ist L. Pasteur anzusehen, der auf experimentellem Weg den Nachweis führte, daß man durch Vorbehandlung mit abgeschwächten Infektionserregern (Hühnercholera) eine Immunität künstlich erzeugen kann, wie man das empirisch schon bei der Schutzpockenimpfung getan hatte.

Einen mächtigen Impuls aber erhielten diese Untersuchungen, als es Robert Koch gelang, die Reinkulturen der Krankheitserreger zu züchten. — Ein besonderer Forschungszweig, die Lehre von der Immunität und der

Disposition, hat sich entwickelt, der heute mit das Hauptinteresse der wissenschaftlichen Medizin auf sich zieht.

Man hat erkannt, daß der Körper sich auf die verschiedenste Weise seiner Angreifer erwehren kann: Es gibt Stoffe, die die Bakterien selbst unschädlich machen, die sie lösen, die Bakteriolyse, andere, die sie zusammenballen, ausflocken, die Agglutinine (besonders gegen Typhus, Paratyphus, Dysenterie usw.). In anderen Fällen ist der Schutz hauptsächlich gegen die Gifte, Toxine, gerichtet, welche der organisierte Erreger erzeugt (gegen Diphtherietoxin, Toxin des Tetanus usw.). Eine eigenartige Schutzvorrichtung besitzt der Organismus in manchen Zellen, z. B. den Leukozyten, die Bakterien und Kokken aufnehmen und verdauen, sie also fressen wie frei lebende Amöben, die ihre Nahrung suchen; dieser von E. Metschnikoff erkannte und hauptsächlich studierte Vorgang wird Phagozytose genannt. Durch gewisse Stoffe, Opsonine (Wright), Bakteriotropine (Neufeld), die auch im Normalserum und vermehrt im Immuserum vorhanden sind, wird die Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegen den Leukozyten stark abgeschwächt. Dementsprechend werden die Bakterien im Blute des immunisierten Tieres rascher und vollständiger phagozytiert als im normalen Tier.

Das Studium dieser Erscheinungen wurde außerordentlich erleichtert, als es gelang, einen großen Teil derselben aus dem lebenden Organismus in das Reagensglas zu verlegen und damit einer von störenden Nebenerscheinungen freien, quantitativen Untersuchung zugänglich zu machen. Bei dieser Forschungsmethode lernte man eine Zahl von Eigenschaften des Blutes und der Zellen kennen, die sich als Schutz des Organismus nicht nur gegen mikroorganische Angriffe erwiesen, sondern die ganz allgemein gegen artfremde Stoffe gerichtet sind. Die Träger dieser Eigenschaften werden Antikörper genannt; die dem Organismus einverleibte artfremde Substanz nennt man Antigen.

Mischt man die Sera zweier Tiere, z. B. Rinderserum mit Kaninchenserum, so bleibt die Lösung klar. Spritzt man jedoch einem Kaninchen artfremdes Serum (als Antigen), z. B. Rinderserum ein, so erfährt das Kaninchenserum eine Veränderung. Mischt man es nun mit Rinderserum, so bildet sich ein flockiger Niederschlag, eine „Präzipitation“. Man sagt: Das Immuserum des immunisierten Kaninchens gibt mit dem Antigen (Rinderserum) die Präzipitinreaktion. Antigene sind stets kolloid; ihre Einverleibung muß parenteral, d. h. unter Umgehung des Magendarmkanals erfolgen, in welchem eine Verdauung stattfindet.

Da die Trübung bei der Mischung der Sera schon durch Spuren Antigen bewirkt wird, so wird die Methode zur Feststellung allerkleinster Mengen Antigen und zu deren Unterscheidung benutzt. Die „Präzipitinreaktion“ hat für forensische Zwecke hohe Bedeutung erlangt. Sie dient zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut, wozu ein kleiner Blutspritzer genügt. Auch zum Nachweis von Fälschungen (Pferdefleisch in Wurst u. dgl.) wird sie angewandt (Uhlenhuth). — Für die Phylogenese bietet sie eine wertvolle Handhabe,



um die natürliche Verwandtschaft von Tieren kennen zu lernen (Nuttall\*). Neuerdings ist der Stammbaum der Pflanzen und deren Verwandtschaft mit ihrer Hilfe durch Merz festgelegt.

In ähnlicher Weise wie bei gelösten Antigenen entstehen auch bei der Injektion von suspendierten Zellen (z. B. Blutkörperchen) oder Organismen (z. B. Bakterien) flockende Substanzen, Agglutinine, die das Zusammenballen der Zellen bei der Mischung von Antigen (hier Zellen) und Immunsérum bewirken.

Meist ist die Flockung eine sehr auffallende Erscheinung; sie wird jedoch bei gewissen Antigenen gar nicht sichtbar, oder in anderen Fällen, besonders bei Benutzung von Zellen- oder Bakteriantigenen, durch Auflösung derselben verdeckt. Diese lösende Eigenschaft der Immunséra ist ebenfalls sehr allgemein. Die Antikörper, die es bewirken, werden Lysine genannt. Hat man als Antigen rote Blutkörperchen benutzt, so spricht man von Hämagglutininen und Hämolytinen, bei Bakterien von Bakteriolytinen. Es ist zu betonen, daß die Lösung nur in Gegenwart gewisser Substanzen eintritt; diese sind auch im normalen Serum vorhanden und werden durch Erwärmen auf 56° in einer halben Stunde zerstört. Sie werden von Ehrlich Komplement, von andern oft Alexin genannt<sup>1)</sup>. Der hitzebeständige spezifische Immunfaktor wird nach der Ehrlichschen Terminologie Ambozeptor genannt; er ist auch als die sensibilisierende Substanz bekannt. — Nach Alfred Pettersson\*) muß man zwei Gruppen von Bakteriolytinen unterscheiden, die beide aus zwei Bestandteilen, jedoch mit verschiedenen Eigenschaften, bestehen: die  $\alpha$ -Lysine (gegen Choleravibrionen, Typhus, Dysenterie u. a.) und die  $\beta$ -Lysine (gegen Staphylokokken, Tetanus, Diphtherie u. a.). Während Agglutinine und Präzipitine das Antigen nicht unschädlich machen, vernichten Lysine das Antigen vollständig. Manche Bakterien erzeugen hochgiftige Stoffwechselprodukte, Toxine genannt. Spritzt man solche in untertötlichen Dosen einem Tier ein, so gewinnt dessen Serum die Eigenschaft, die Giftwirkung der Toxine aufzuheben, ohne sie selbst zu zerstören: es bildet Antitoxine. Die geschilderten Reaktionen der Präzipitation, Lyse usw. wurden nicht nur qualitativ festgestellt, sondern sie lassen sich auch quantitativ auswerten.

Als Kennzeichen für die Bindung zwischen Antigen und Immunkörper dienen von Fall zu Fall die verschiedensten Indikatoren. Bei Toxin-Antitoxin ist man auf die biologische Prüfung im Tierversuch angewiesen, indem man die Abnahme der Giftigkeit des Gemisches aus der toxischen Wirkung ermittelt. Bei den Hämolytinen dient als Kennzeichen die mehr oder weniger vollständige Lösung roter Blutkörperchen. Die Präzipitine bestimmt man, indem man das Antigen auf verschiedene Verdünnung bringt und prüft, bei welcher größten Verdünnung noch Trübung

<sup>1)</sup> Die Bezeichnung „Alexin“ wird nicht einheitlich angewandt; während die meisten Forscher Alexine und Komplement identifizieren, entsprechen die Alexine Buchners den  $\alpha$ -Lysinen A. Petterssons\*).

wahrzunehmen ist. Hat man z. B. ein Kaninchen mit Ziegenserum gespritzt, so hat sich in dem Kaninchen ein Stoff gebildet, welcher Ziegenserum ausflockt. Man setzt zu „Antiziegen-Kaninchenserum“ das in einer Reihe von Proberöhrchen verteilt ist, das Ziegenserum in Verdünnungen von  $\frac{1}{100}$ ,  $\frac{1}{1000}$ ,  $\frac{1}{10000}$  usw. und wird eine Verdünnungsgrenze finden, bei der gerade noch Trübung erfolgt. Ähnlich erfolgt die Probe bei den Agglutininen (hier verdünnt man das Immunsrum).

Da die Nomenklatur nicht einheitlich ist, so seien hier die gebräuchlichsten Ausdrücke tabellarisch angeführt:

Agglutinine bedingen die Flockung von Bakterien und Zellen in salzhaltiger Aufschwemmung.

Alexin = Komplement.

Ambozeptor oder sensibilisierende Substanz s. Hämolysine.

Antigene, körperfremde Stoffe (Bakterien, Eiweißkörper, Toxine u. a.), gegen welche ein damit gespritztes Tier spezifische Antikörper (Agglutinine, Präzipitine, Antitoxine usw.) erzeugt.

Antikörper oder Immunkörper, Träger der Immuneigenschaften des Serums.

Antitoxine, Antikörper, welche Toxine neutralisieren.

Bakteriotropine erleichtern die Phagozytose von Bakterien.

Hämolysine lösen rote Blutkörperchen. Zur Hämolysine sind zwei Stoffe erforderlich. Der eine ist spezifisch, er ist der eigentliche Antikörper und wird Ambozeptor oder sensibilisierende Substanz genannt. Der andere kommt in jedem Serum vor und heißt Komplement oder Alexin.

Immunkörper = Antikörper.

Komplement, unspezifische Substanz (in jedem Serum), welche die Auflösung der spezifisch sensibilisierten Zellen bewirkt.

Lysine lösen. — Bakteriolysine lösen Bakterien; Hämolysine lösen rote Blutkörperchen.

Opsonine erleichtern die Phagozytose von Bakterien.

Präzipitine flocken kolloid gelöste Antigene.

Toxine, Gifte, welche nach der Einspritzung Antitoxine erzeugen.

### Natur der Antigene und Immunkörper.

Die bei den Immunitätserscheinungen reagierenden Stoffe sind sämtlich Kolloide. Es hat deshalb einen besonderen Reiz, diese Fragen vom Standpunkt der Kolloidforschung zu studieren<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Unter den Abhandlungen, welche das Immunitätsgebiet speziell im Sinne der Kolloidforschung behandeln, seien erwähnt:

Bordet, *Traité d'Immunité*, Masson & Co., Paris.

K. Landsteiner, *Die Theorien der Antikörperbildung*, Wiener klinische Wochenschrift 22, Nr. 47 (1909).

Derselbe, *Kolloide und Lipide in der Immunitätslehre im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann*.

H. G. Wells, *Die chemischen Anschauungen über Immunitätsvorgänge*. Deutsch von R. Wiegand (Gustav Fischer, Jena 1927). Hier neueste Literatur.

Bisher ist es noch niemals gelungen, durch ein Kristalloid einen Immunkörper zu erzeugen, sondern stets nur mit körperfremden Kolloiden (Antigenen).

### A. Antigene.

Der Nachweis für die kolloide Natur der Antigene und Immunkörper wurde in zahlreichen Fällen erbracht. — Bei der Dialyse treten sie nicht oder nur langsam durch die Dialysiermembran (Kirschbaum\*), Glenny\*) u. Walpole); das Diffusionsvermögen von Diphtherietoxin sowie Tetanolyisin und ihren Antitoxinen entspricht in der Größenordnung dem von Hämoglobin (Sv. Arrhenius\*<sup>2</sup>). Ähnliche Resultate gab die Ultrafiltration von Diphtherietoxin, -toxon, Diphtherieantitoxin und Antilab (H. Bechhold\*<sup>28</sup>), sowie von Dysenterietoxin (P. Kirschbaum\*), C. Lucchini\*) u. L. Villa). Auch der Stoff, welcher die Wucherung von Zellen bedingt (Menschen- und Pflanzenkrebs) ist wahrscheinlich eine kolloid gelöste aber hoch disperse (wahrscheinlich  $< 20 m\mu$ ) Substanz (H. Bechhold\*) u. Leonard Smith).

Der amphotere Charakter der Antigene ergibt sich aus ihrer Natur. Demgemäß sind sie elektrisch geladen und durch Spuren von H- oder OH-Ionen umladbar, wie schon durch die ersten mehr qualitativen kataphoretischen Untersuchungen (Landsteiner\*) u. Pauli, C. N. Field\*) u. O. Teague, Bechhold\*<sup>10</sup>) festgestellt wurde. Durch dieselbe Methode haben Michaelis\*<sup>2</sup>) u. Davidsohn, dann Northrop\*) u. Mitarbeiter, Coulter\*<sup>1</sup>) usw. die Lage des isoelektrischen Punktes bestimmt und in vielen Fällen durch Messung der Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Felde bei verschiedenen H-Konzentrationen auch die Aufladungspotentiale gemessen. Landsteiner\*) u. Prasek haben mit der Methode der optimalen Flockung die isoelektrischen Punkte der verschiedenen Blutkörperchen bestimmt. Die isoelektrischen Punkte der verschiedenen Antigene liegen zwischen 2, 5 und 7 pH.

Aus ihrem amphoterem Charakter erklärt sich teilweise der starke Einfluß von Säuren und Alkalien. Saure Reaktion vermindert die Giftwirkung von manchen Toxinen; durch Neutralisation wird sie wieder hergestellt. Kirschbaum\*) konnte sogar durch Ultrafiltration und Fällung mit Säure eine ungiftige Dysenterietoxinsäure isolieren, die sich in Alkali löst und damit eine giftige, salzartige Verbindung bildet. — Für eine salzartige Verbindung von Cobrahämolyisin, sowie von Cobraneurotoxin mit Salzsäure spricht eine von J. Morgenroth\*<sup>2</sup>) gemachte Beobachtung: Während diese neutralen Toxine Kolloide sind, diffundieren sie in salzsäurehaltiger Lösung durch eine tierische Membran. — Aus dem kristalloiden Cobragiftsalz kann durch Neutralisation wieder das Cobragift erhalten werden, doch geht es erst nach und nach wieder in die kolloide Modifikation über, wie ich aus folgenden Versuchen von J. Morgenroth\*) und D. Pane schließe. Die genannten Forscher erhitzten Cobragift in  $\frac{n}{20}$  HCl-Lösung und prüften seine hämolytische Wirkung unmittelbar nach der Neutralisation und Abkühlung. — Die hämolytische Wirk-

samkeit durch Vermittlung des Lezithins erwies sich als stark herabgesetzt, kehrte aber nach und nach (Stunden, Tage) auf ihre ursprüngliche Stärke zurück. Es erscheint mir naheliegend, die langsame Restitution der Giftigkeit nach der Neutralisation als eine Alterserscheinung zu deuten: in dem molekulardispersen Cobrahämolyse treten nach und nach die Teilchen zu größeren Agglomeraten zusammen, wodurch die Adsorptionsfähigkeit erhöht wird. Beispiele dieser Art bietet die Kolloidchemie in Fülle; es sei nur an das Altern von Farblösungen (Hämatoxylin) erinnert, wodurch sie erst zur histologischen Färbung brauchbar werden, an die anfängliche Zunahme der katalytischen Wirkung alternder Enzymlösungen (vgl. S. 212). Die analoge Beobachtung am Neurotoxin des Cobragiftes ist in gleicher Weise zu deuten.

Der amphotere Charakter der Antigene kommt auch in ihrer Adsorbierbarkeit durch Suspensionen (Kieselsäure, Aluminiumhydroxyd usw.) zum Ausdruck (E. Zunz\*<sup>3</sup>); Kraus u. Barbara).

Schon W. Roux\*) und Yersin fanden, daß Kalziumphosphat, Aluminiumhydroxyd, Tierkohle einer Lösung von Diphtherietoxin Gift entziehen, daß die Lösung jedoch nie vollständig entgiftet wird. — W. Biltz\*), H. Much, und C. Siebert schüttelten die Gele von Eisenoxyd, Chromoxyd, Zirkonoxyd u. a. mit Tetanus- und Diphtherietoxin, Tetanolysin und einem bakteriziden Pferdeserum. Sie konstatierten, daß die Wirkung der betr. Lösungen herabgesetzt wurde, und zwar bei gleicher Menge Hydrogel in verdünnten Lösungen oft relativ stärker als in konzentrierten. Zuweilen fand allerdings auch vollkommene Bindung oder Zerstörung statt, z. B. bei Typhusagglutinin. — H. Bechhold\*<sup>4</sup>) fand, daß Arachnolysin und Staphylolysin durch Formolgelatine und Zellulose der Lösung nie vollständig entzogen werden. — K. Landsteiner\*<sup>1</sup>) und seine Schüler schüttelten Tetanustoxin mit Kaolin, Protagon, Cholesterin, Palmitinsäure, Stearinsäure und Lezithin; stets blieb noch ein Giftrest in der Lösung.

Während Tetanustoxin von Kaolin, Protagon, Cholesterin, Palmitinsäure, Stearinsäure und Lezithin gut adsorbiert wird, vermögen Cerylalkohol, Kasein, koaguliertes Serumalbumin, Stärke nur sehr wenig davon aufzunehmen (K. Landsteiner\*) und A. Botteri). Arachnolysin wird stärker von Eisessigkollodium als von Formolgelatine adsorbiert; Eisessigkollodium adsorbiert Lab sehr stark, antilabhaltiges Serum hingegen fast gar nicht (H. Bechhold\*<sup>4</sup>). — Kieselsäure und Bariumsulfat binden Komplement, das hingegen von Kaolin weniger gebunden wird (E. Hailer\*).

Mit Hinsicht auf diese spezifischen Einflüsse haben L. Jacqué\*) und E. Zunz umfangreiche Untersuchungen über die Adsorption von Antigenen und Antikörpern durch anorganische Suspensionen angestellt. Sie kommen zu dem Resultat, daß, wie schon E. Zunz\*) früher gezeigt hatte, Verschiedenheiten in der Oberflächenspannung jedenfalls nicht maßgebend für die Adsorption sind. — Sie fanden z. B., daß Tierkohle sowohl Diphtherietoxin als auch Antitoxin stark adsorbiert, während beide weder von Holzkohle, Kiesel-

gur, Talk, Kaolin, Ton adsorbiert werden. Kaolin und Ton adsorbieren hingegen Tetanolysin. Tierkohle, ein so gutes Adsorbens für Diphtherieantitoxin, adsorbiert kein Antitoxin von Tetanolysin und Cöbrahämolyse.

Höchst interessant sind die Beobachtungen von L. Jacqué\*) und E. Zunz, die zugleich die Konkurrenz mehrerer Adsorbentien um ein Adsorpt illustrieren. Sie fanden, daß die Adsorption von Diphtherietoxin durch Tierkohle reversibel im Organismus, irreversibel im Reagensglas ist. Die Adsorption des Diphtherieantitoxin ist hingegen irreversibel im Organismus, aber reversibel im Reagensglas. Serumweiß kann die Adsorption von Diphtherietoxin und -antitoxin durch Tierkohle hindern.

Aus alledem ergibt sich, daß die durch den kolloiden Charakter bedingte Adsorption überlagert wird von der spezifischen chemischen Natur des Antigens.

Nicht nur die immunkörperbildende Eigenschaft, sondern auch die Giftwirkung der giftigen Antigene (Toxine) scheinen mit dem kolloiden Zustand verbunden zu sein. Zinsser glaubt, daß die Rolle des kolloiden Zustandes darin besteht, daß die betreffenden Antigene nicht in die Zellen, in welchen die Bildungsstätte der Antikörper ist, hineindiffundieren können, und so nur mit sezernierten Körpern reagieren. Diese sezernierten Stoffe sind die im Blute befindlichen Antikörper. Bei dieser Annahme müßten die Antigene einen Fernreiz auf das Innere der Zellen ausüben, und auch die Spezifität als eine Fernwirkung bedingen, was unwahrscheinlich ist. — Auch die Größe der Molekeln allein dürfte für die Befähigung, als Antigen zu fungieren nicht ausschlaggebend sein. Man denke an den gewaltigen Unterschied zwischen Toxinmolekel und Zellantigen und demgegenüber an die Tatsache, daß manche sehr große Teilchen (Stärke, Gelatine, Tierkohle) keine Antigene sind.

Zwar ist die Größe der Molekeln und damit ihr kolloider Charakter eine notwendige physikalische Bedingung, daß Stoffe als Antigene fungieren; doch scheint die chemische Konstitution für die Antigenbefähigung maßgebend zu sein. Obermayer\*) und Pick zeigten, daß aromatische Radikale wichtige Bausteine des Antigens sind und die Spezifität bestimmende Faktoren enthalten. Damit stimmt überein, daß nur ringreiche Proteine gute Antigene sind (Albumin, Globulin), nicht jedoch ringarme, wie Histon, Protamin, Gelatine (Wells).

Wenn man Proteine chemisch verändert, durch Jodieren, Nitrieren und Diazotieren (Obermayer\*) und Pick), durch Alkylieren, Azetylieren, Azokupplung (Landsteiner\*<sup>1</sup>) und Mitarbeiter), so erhält man meist ein Antigen, welches durch die vorgenommene Veränderung charakterisiert ist. Es wird eine künstliche Spezifität im Protein erzeugt, welche die ursprüngliche Artspezifität überlagert und verdeckt. Waren z. B. verschiedene Eiweißkörper mit p-Aminobenzolsulfosäure gekuppelt, dann reagierten sie alle mit dem gegen einen von ihnen bereiteten Antiserum. Sie reagierten jedoch nicht oder nur sehr schwach mit dem gegen das entsprechende ursprüngliche Serum be-

reiteten Antiserum. Es zeigte sich auch, daß außer der chemischen Konstitution die konstitutive Anordnung des substituierten Stoffes wichtig ist. Zwar gibt es eine gewisse Verwandtschaft zwischen Isomeren (Gruppenreaktion), doch reagieren sie mit demselben Serum verschieden stark. Konstitutiv bestimmend war besonders die Lage der Säuregruppen, wenn solche eingeführt waren. Landsteiner\*<sup>1)</sup> kam auf Grund dieser Versuche zu der Ansicht, daß die antikörperbildende Fähigkeit zwar an eine große kolloide Partikel (Eiweißmolekel) geknüpft ist; für die Spezifität sind jedoch nur kleine, aus wenigen Atomen bestehende Gruppen verantwortlich; diese liegen möglicherweise an der Oberfläche der großen Teilchen. Diese oberflächlichen, die Spezifität bestimmenden Atomgruppen werden von Landsteiner\*<sup>1)</sup> Haptene genannt. Mit dieser Auffassungsweise sind weiter unten besprochene Untersuchungen von Heidelberg\*) und Avery, Zinsser\*) und Parker, Müller\*) und Tomcsik im Einklange.

Nicht nur chemisch veränderte Eiweißstoffe, sondern auch natürliche, aus Blut oder anderen Körperflüssigkeiten dargestellte, zeigen eine gewisse Verwandtschaft, welche auf Ähnlichkeit im chemischen Bau zurückgeführt werden kann. Doerr\*) und Berger konnten aus Blutplasma fünf differenzierbare Antigene isolieren. Chemischer Ähnlichkeit ist es zuzuschreiben, daß die Artspezifität in Milch und Augenlinseneiweiß schwer zu entdecken ist (Wells\*) und Osborn). — Andererseits kann ein stark ausgeprägtes Antigen, wie es das Globin ist, durch eine natürliche Bindung an das Hämatin zu einem schwachen Antigen (Hämoglobin) werden (F. Ottenssooser\*) und E. Strauß).

Daß jedoch in chemisch anscheinend identischen Stoffen, die serologisch Verschiedenheiten aufweisen, auch feine chemisch konstitutive Unterschiede vorliegen, wurde durch Untersuchungen von Dale\*<sup>1)</sup> und Hartley nahegelegt. Hühner- und Enteneieralbumin sind serologisch unterscheidbar; nach der Methode von Dakin\*<sup>1)</sup> ist aber auch ein Unterschied in der Razemisierbarkeit der daraus abgespaltenen Aminosäuren festzustellen. Sie entspricht wahrscheinlich der Artspezifität. Es muß aber auch eine chemische Ähnlichkeit zwischen chemisch grob verschiedenen Substanzen bestehen, welche Artgemeinschaft aufweisen (z. B. aus derselben Tierart stammendes Serumglobulin und Serumalbumin sind chemisch sicher sehr different; trotzdem unterscheiden sie sich nicht in ihrer Wirkung als Antigen, während zwei Albumine verschiedener Tiere trotz ihrer chemischen Ähnlichkeit zwei differente Antikörper erzeugen).

Es müssen also zwei Arten chemischer Verschiedenheiten im Antigen vorhanden sein: Die eine ist außer durch serologische Methoden leicht durch chemische Analyse oder Untersuchung des physikalischen Verhaltens nachweisbar und kann deswegen als chemisches Spezifitätsmerkmal bezeichnet werden. Die andere ist vorläufig physikalisch und chemisch außer durch die Methode von Dakin\*<sup>2)</sup> gar nicht erfaßbar, jedoch serologisch sehr leicht nachweisbar und kann artspezifisches Merkmal genannt

werden. Die Tatsache, daß chemisch nachweisbare oder künstlich erzeugte chemische Eigenschaften die artspezifischen Unterschiede verdrängen können, macht es wahrscheinlich, daß Sitz und Eigenart dieser Spezifität bestimmenden Faktoren im wesentlichen immer gleich sind. Sie sind wahrscheinlich verschiedene Haptene, welche die physikalischen — und analytisch — chemischen Eigenschaften fast gar nicht beeinflussen (vgl. Landsteiner\*) und van der Scheer).

Forssmann\*), Zinsser\*) und Parker, Heidelberger\*), und Avery Müller\*) und Tomcsik, Landsteiner und Mitarbeiter fanden, daß in Alkohol lösliche, nicht proteinartige Substanzen der Zell- und Bakterienantigene die Rolle der Haptene, also der Spezifität bestimmenden Gruppen annehmen können. Diese Substanzen sind keine antikörperbildende Antigene, jedoch können sie, mit irgendeinem artfremden Eiweiß injiziert, eine Antikörperbildung erregen, welche für den alkohollöslichen Körper spezifisch ist (Landsteiner\*) und Simms). Im Falle der drei Pneumokokkusarten wurden derartige Substanzen von Avery und Heidelberger isoliert und als verschiedene Kohlehydratderivate erkannt. Die anderen erwähnten Autoren haben ähnliche Substanzen aus Tuberkelbazillen, Blutkörperchen, Hefezellen isoliert. Die Bedeutung dieser Erscheinung für die Entstehung luetischer Serumveränderungen wurde insbesondere von Sachs und seinen Mitarbeitern untersucht (vgl. S. 232 u. ff.).

Es ist vielleicht erwähnenswert, daß dieselben Substanzen, die man als Antigen im Blutkörperchen des Menschen findet, auch in bestimmten höheren (und ganz niederen) Affen vorkommen. Da sie auch Erbfaktoren sind, sollen sie nach Landsteiner\*) und Miller eine gewisse Bedeutung für die Stammesgeschichte haben.

### B. Die Antikörper.

Wahrscheinlich können nicht nur Serum, sondern auch Gewebe und Zellen Antikörper enthalten. Letztere können zwar sehr verschieden vom Serumantikörper sein, müssen jedoch gewisse chemische Gemeinsamkeiten aufweisen, ebenso wie die verschiedenen Antigene, die von derselben Tierart stammen.

Öfters wurde die Frage erörtert, wieweit die in ihrer Wirkungsweise verschiedenen Antikörper (Antitoxine, Lysine, Agglutinine, Präzipitine usw.) identische oder verwandte Stoffe enthalten und nur darum verschieden wirken, weil das Substrat, mit welchem sie reagieren, verschieden ist. Wenn auch die Annahme einer Identität naheliegend wäre, so sprechen doch manche Erscheinungen dagegen; so die Trennbarkeit der Agglutinine von den Lysinen u. a. Andererseits findet man die Antikörper immer in der Globulinfraktion des Serumeiweißes, was wiederum für die obige Annahme spricht.

Antitoxine und Oponine sind in der Pseudoglobulinfraktion, Agglutinine, Präzipitine, Lysine in einigen Fällen in der Pseudoglobulinfraktion, in anderen in der Euglobulinfraktion (Doerr und Mitarbeiter, Laubenheimer\*) und

Vollmar) oder auch in beiden Fraktionen (Antipneumokokkenserum). So ist es wahrscheinlich, daß die Antikörper Globuline oder wenigstens mit den Globulinen eng verbunden sind. Es ist noch nicht gelungen, sie von den Globulinen zu trennen. Auch die Lage des isoelektrischen Punktes (Michaelis, Szent-Györgyi\*<sup>2</sup>), Coulter\*<sup>1</sup>), die Resistenz gegen Trypsinverdauung (Stark\*) spricht für eine Identität mit Globulinen. Die Bedeutung der Untersuchungen welche nach der Lokalisation der Immunkörper in Serumeiweißgruppen fahnden, wurde allerdings dadurch stark eingeschränkt, daß sich neuerdings gezeigt hat (L. Reiner\*<sup>1</sup>), daß die Globuline wahrscheinlich Peptisationsstufen eines und desselben wasserunlöslichen Eiweißstoffes sind.

Vom Standpunkte der Kolloidforschung ist es beachtenswert, daß Antigene und Antikörper Kolloide sind, die Eigenschaften besitzen, welche zur Zeit nur mit serologischen Methoden nachweisbar sind. Keine sonst bekannte Eigenschaft der Kolloide konnte bis jetzt für die serologische Wirksamkeit verantwortlich gemacht werden. Zwar ist es gelungen, sie auf chemisch definierte Gruppen zurückzuführen, doch wissen wir nicht, welche Eigenschaft dieser Gruppen ausschlaggebend ist, ob irgendeine chemische oder elektrochemische Reaktionsfähigkeit oder eher eine physikalische Eigenschaft. Es ist jedoch zu betonen, daß diese chemischen Gruppen nur im Kolloidverband, also mit bestimmten großen Molekeln oder Teilchen gekuppelt, in Wirkung treten. In welcher Weise die Wirksamkeit durch den Kolloidzustand bedingt wird, ist nicht bekannt.

### C. Die spezifische Bindung.

Die Bindung zwischen Antigenen und Antikörper wird durch die Aufhebung der Wirkung des Antigens (Toxin) oder des Antikörpers (Agglutinin, Präzipitin) durch den Antikörper (Antitoxin) oder das Antigen (Bakterien, Zellen, Eiweiß) nachgewiesen. Im ersten Falle ist der Tierversuch der Indikator, im zweiten Falle wird vor und nach der Bindung unter sonst identischen Verhältnissen eine Flockungsgrenze bestimmt (Agglutination, Präzipitation).

Aus diesen Versuchen hat sich ergeben, daß die Menge der gebildeten Verbindung abhängt:

1. von dem Verhältnis der Mengen Antigen zum Antikörper; und zwar so, daß von einer bestimmten Menge Antigen um so mehr Antikörper gebunden wird, je mehr davon vorhanden war (Bordet\*), Eisenberg\*) und Volk, G. Dreyer\*), J. Sholto und C. Douglas).

2. Von der Konzentration der Mischung; und zwar so, daß in verdünnten Lösungen relativ mehr gebunden wird, als in konzentrierten.

Die Verbindung hat ihre Wirksamkeit (definitionsgemäß) vollständig eingebüßt. In Versuchen, in denen das nicht der Fall zu sein scheint, ist eine Dissoziation der Verbindung anzunehmen. Die aus Antigenen und Antikörpern bestehende Verbindung kann in gewissem Grade reversibel sein, d. h.



ihre Bestandteile können wieder daraus mehr oder weniger frei gemacht werden. Änderung der H-Konzentration (Morgenroth\*) und Asher) oder Änderung der Temperatur bewirken schon starke Verschiebung der Gleichgewichte. Bei Blutkörperchenagglutininen haben Landsteiner, bei Pneumokokkenagglutinin Huntoon\*), Massucci und Hammun eine durch erhöhte Temperatur bewirkte Dissoziation von Antigen-Antikörper nachgewiesen. Manchmal scheint auch Kälte (Toxin-Antitoxin-Gemische, White) eine Zerlegung hervorzurufen. Auch Joos Experimente können auf die Reversibilität zurückgeführt werden. — Er mischte Typhusbazillen, die mit Agglutinin beladen waren, mit unbehandelten Typhusbazillen; trotzdem wurden alle agglutiniert. Es muß somit den behandelten Typhusbazillen Agglutinin entzogen worden sein. Für die Reversibilität oder lockere Bindung spricht auch die Tatsache, daß Präzipitation des Antitoxins oder auch Ultrafiltration die Trennung des Toxins vom Antitoxin in gewissem Maß ermöglichen.

Der „binäre“ Charakter des Antigen-Antikörper-Komplexes hat die Theorien des Bindungsmechanismus sehr beeinflußt. So hat Ehrlich eine vollständige und stöchiometrische Bindung angenommen, ähnlich wie die Reaktion einer starken Säure mit einer starken Base. Da jedoch der quantitative Verlauf dieser Annahme nicht entspricht (vgl. 1. und 2.), so hat Ehrlich seine Theorie durch Annahme von mehreren verschiedenen Substanzen in der Giftbouillon ergänzt. — Diese Theorie erhält für Diphtherietoxin eine starke Stütze in dem Studium der verschiedenen Giftwirkung, welche den einzelnen Absättigungsfractionen eigen ist. Während z. B. die Hauptmenge des Diphtherietoxins akut toxische Wirkungen besitzt, kommt einer besonderen Fraktion, dem Toxon, die Eigenschaft zu, nach 2 bis 3 Wochen Lähmungen der Extremitäten zu erzeugen.

Arrhenius\*<sup>2)</sup> versuchte die Theorie zu vereinfachen, indem er annahm, daß die Affinität zwischen dem Antigen und dem einheitlichen Antikörper eine schwache ist, wie die Reaktion zwischen einer schwachen Säure und einer schwachen Base, und mit einer erheblichen Dissoziation zu rechnen ist. Auch diese Theorie ist mit den Tatsachen nicht vereinbar.

Die Auffassung, wonach die Bindung nach Art einer Adsorption verläuft, wurde hauptsächlich von Bordet\*) vertreten. Er konnte eine weitgehende Analogie zwischen der Bindung der Farbstoffe an Adsorbentien, wie Filterpapier, und der Bindung des Antitoxin durch das Toxin nachweisen. Die verschiedene Art der Giftwirkung schreibt er dem Unterschied von reinem Toxin und Toxin + Antitoxinkomplex zu. Viele Untersuchungen haben diese Annahme auch durch Experimente mit Zellen und Bakterien unterstützt.

Eine Tabelle (nach Eisenberg\*) und Volk), welche die Bindung von Agglutinin bei gleicher Typhusbazillenmenge und zunehmender Agglutinin-konzentration angibt, mag dies erläutern.

Agglutinin von den Bakterien gebunden	Agglutinin frei in der Lösung
2	0
20	0
40	0
180	20
340	60
1500	500
6500	3500
11000	9000

Der Verlauf hat durchaus den Charakter einer Adsorptionskurve.

Es kommen aber nach den Untersuchungen von G. Dreyer\*), J. Sholto und C. Douglas auch Fälle vor, in denen nach Überschreitung eines Maximums mit zunehmender Agglutininkonzentration immer weniger Agglutinin von den Bakterien aufgenommen wird; also typische „anomale Adsorption“ (vgl. S. 27).

Die Bindung von Agglutinin an Bakterien und rote Blutkörperchen ist teilweise reversibel; es kann durch Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung bei höherer Temperatur wieder entfernt werden (K. Landsteiner, Eisenberg und Volk). — Außer direkten Versuchen wurden zahlreiche Modellversuche konstruiert. K. Landsteiner\*) und N. Jagić z. B. nehmen als Ambozeptor Kieselsäurehydrosol, als Komplement aktives Serum oder Lezithin. Kieselsäure flockt sowohl mit Blutkörperchen als auch mit Lezithin aus; sie verkettet somit Blutkörperchen und Lezithin. Es hat sehr viel Wahrscheinlichkeit, daß das Lezithin, wie die gen. Forscher annehmen, in diesem Fall als Lösungsmittel für die Lipoidmembran des Blutkörperchens fungiert.

In manchen Fällen hat sich auch eine Art Spezifität durch Adsorptionsmodellversuche nachweisen lassen.

Man kann mit der „Adsorptionstheorie“ die Erscheinungen ziemlich gut beschreiben. Die Frage ist nur, ob wir durch diese Feststellung über die Bindung zwischen Antigen und Antikörper etwas Befriedigendes erfahren haben. Wie wenig die formelle Feststellung einer Adsorptionskurve über einen Vorgang aussagt, haben wir S. 25 u. ff. dargelegt. Noch vor einigen Jahren schien die Tatsache, daß man keine spezifische Adsorption kennt, sehr gegen die Bordetsche\*) Theorie zu sprechen (Bechhold). Auch heute sind noch keine den Immunitätsreaktionen analoge, spezifische, adsorptionsähnliche Prozesse bekannt. Die Möglichkeit der Existenz von solchen wird man nicht bezweifeln, wenn man bedenkt, daß adsorptionsähnlichen Erscheinungen oberflächliche oder besser lokale chemische Reaktionen zugrunde liegen können. Auch durch die S. 32 erörterten Untersuchungen von Langmuir ist die Möglichkeit einer spezifischen Adsorption sehr nahegelegt.

Aus Versuchen von Landsteiner geht hervor, daß die Spezifität bedingenden, künstlich in Eiweißkörper eingeführten Gruppen nicht durch

ihre chemische Reaktionsfähigkeit, sondern eher durch ihre räumliche Lagerung wirksam sind. Das spricht gegen eine rein chemische Bindung, was auch wegen der Reversibilität durch Änderung der H-Konzentration unwahrscheinlich ist.

Auf die Möglichkeit, daß es sich bei der spezifischen Bindung um eine Art von elektrochemischer Bindung handelt, wurde vielfach hingewiesen. Dagegen wurden Versuche von Michaelis\*) und Davidsohn, De Kruif\*) und Northrop geltend gemacht. Diese zeigen, daß die Bindung auch stattfindet, wenn Antikörper und Antigen gleichsinnig geladen sind.

Meines Erachtens sind diese Einwände nicht überzeugend, denn es können auch zwei Stoffe gleichsinniger Ladung miteinander reagieren, sofern sie amphoter sind. — Die elektrochemische Theorie findet eine Stütze in der Tatsache, daß H- und OH-Ionen einen starken Einfluß auf die Bindung haben.

Die Bindung zwischen Antigenen und Immunkörpern wird im allgemeinen sowohl durch H- als auch durch OH-Ionen gehemmt. Ebenso wie es gelingt, durch H- und OH-Ionen eine Toxin-Antitoxinverbindung in ihre Komponenten zu spalten, so wird auch die Bindung von Agglutinin an sein Substrat (Hahn\*) und R. Trommsdorff), die von Abrin an Blutkörperchen und die von Ambozeptor an Blutkörperchen gelöst.

Über den Einfluß der Reaktion auf die Wirkung hämolytischer Sera liegen Versuche von S. Abramow, Hecker, L. v. Liebermann\*), P. Rondoni\*), H. Sachs und Altmann, L. Michaelis und Skwirsky vor (Literatur bei P. Rondoni\*). Danach wird unter Umständen die Hämolyse durch kleine Säuremengen beschleunigt, durch größere Mengen und Alkali gehemmt. Der hemmende Einfluß von Alkali, weniger deutlich der von Säure, dokumentiert sich auch bei der Antigen-Antikörperverbindung, wie sie durch die Komplementablenkung (s. S. 231) nachweisbar ist, und schließlich macht er sich auch bei der Wassermannschen Reaktion bemerkbar. Bei dieser kann Zusatz von  $1/1000$  bis  $1/3200$  n NaOH die Reaktion bei einem stark positiven Serum aufheben; umgekehrt kann ein negativ reagierendes (luetisches) Serum nach Zusatz von  $1/1000$  bis  $1/2000$  n Salzsäure stark positive Reaktion geben (H. Sachs und Altmann).

Auch die Reaktion von Metallsalzen mit Albumin (Bechhold\*<sup>27</sup>), E. Heymann\*) und Oppenheimer, Schorn), sowie die von Albumin mit Methylenblau (Bechhold) (vgl. S. 176) bieten Analoga zu der Bindung von löslichen Antigenen mit löslichen Immunkörpern auf Grund elektrochemischer Gleichgewichte und Bindungen.

#### D. Die Ausflockungserscheinungen<sup>1)</sup>.

Präzipitinhaltiges Serum, z. B. Antiziegen-Kaninchenserum, gibt mit seinem Antigen (Ziegenserum) einen Niederschlag. Die Ausflockung des

<sup>1)</sup> Vgl. auch die Luesreaktionen von Sachs-Georgi und Meinike S. 232 u. ff.

Serums wird von U. Friedemann und H. Friedenthal verglichen mit der durch ein anorganisches Hydrosol oder einen sauren Eiweißkörper (vgl. S. 177). Sie erfolgt am günstigsten bei einem optimalen Mengenverhältnis zwischen Präzipitin und präzipitabler Substanz; Überschuß der präzipitablen Substanz hindert die Ausflockung<sup>1)</sup>. Auch in salzfreier Lösung kommt es nach M. Neisser\*) zu einer Ausflockung, doch ist die Fällungszone eine andere als in salzhaltiger Lösung.

Während die gegenseitige Fällung zweier amphoterer Kolloide von der Wasserstoffionenkonzentration abhängt, sind die spezifischen Fällungen (dies gilt für Präzipitine wie für Agglutinine) davon in hohem Grade unabhängig (L. Michaelis\*<sup>2)</sup> und Davidsohn, Northrop\*) und Freund, De Kruif\*) und Northrop). Beim Zustandekommen dieser Ausflockungen spielt somit die elektrische Ladung der Komponenten eine nur untergeordnete Rolle.

Ähnlich wie bei gelöstem Serumeiweiß liegen die Verhältnisse bei Bakterieneiweiß. Spritzt man einem Tier (z. B. einem Kaninchen) Bakterien (z. B. Typhusbazillen) ein, so bildet sich in dessen Blut ein Agglutinin, das Typhusbazillen im Reagensglas zur Ausflockung bringt<sup>2)</sup>. — Das Agglutinin bildet mit der genuinen Eiweißhülle der Bakterien einen Komplex, so daß sich diese dann verhalten, wie wenn sie denaturiert wären, aus einer hydrophilen wird eine hydrophobe Suspension. Die Ausflockung erfolgt nur in salzhaltiger Lösung<sup>3)</sup>. Während eine Bakteriensuspension von verdünnten Alkalisalzen nicht verändert wird, wirken diese auf Agglutininbakterien ausflockend, wie wenn sie eine Kaolin- oder Mastixaufschwemmung wären. Dies haben H. Bechhold\*<sup>1)</sup>, sowie M. Neisser\*), und U. Friedemann, sowie Bordet\*) nachgewiesen.

Die Kapselbakterien besitzen eine Schleimhülle als natürliches Schutzkolloid und sind infolgedessen auch in salzhaltiger Suspension durch Immunsérum nicht agglutinierbar. O. Porges zeigte, daß, wenn man die Schleimhülle durch Erwärmen mit verdünnter Salzsäure entfernt, auch Kapselbakterien durch Immunsérum agglutinierbar werden.

Analog wie bei den Präzipitinen ist ein bestimmtes Mengenverhältnis von Bakterien und agglutinierendem Serum zur Ausflockung erforderlich. Doch treten hier gewisse Unregelmäßigkeiten zwischen nativen und erhitzten Séra auf.

Auch dieses Phänomen findet in der Ausflockung von unorganisierten Suspensionen bei Gegenwart eines Schutzkolloids sein Analogon (Sensi-

<sup>1)</sup> Eine ähnliche präzipitierende Wirkung auf Eiweiß haben die Pflanzentoxine Rizin (aus den Samen von Rizinusarten) und Abrin (aus Jequirity-Samen).

<sup>2)</sup> Diese Erscheinung wurde zuerst von Gruber und Durham beobachtet. Widal hat sie zuerst für diagnostische Zwecke herangezogen; seitdem dient sie unter dem Namen Gruber-Widalsche Reaktion zur Diagnose auf Typhus, Paratyphus und Dysenterie u. a.

<sup>3)</sup> Nach U. Friedemann gelingt auch in salzfreier Lösung eine Agglutination, doch hat diese mit der spezifischen Agglutination nichts gemeinsam.

bilisierung vgl. S. 99). Tabelle I erläutert die Agglutination von Bakterien durch ein abgeschwächtes Immunsrum, Tabelle II die Ausflockung einer Mastixsuspension durch  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  bei Gegenwart von Blutegelextrakt als Schutzkolloid.

Tabelle I.		Tabelle II.	
Verdünnung des Serums	Erscheinung nach 2 Stunden	Verdünnung des Blutegelextrakts	Erscheinung nach 24 Stunden
$\frac{1}{100}$	keine Agglutination	0,1 ccm	keine Ausflockung
$\frac{1}{1000}$	fast vollkomm. Aggl.	0,03 „	fast vollkomm. Ausfl.
$\frac{1}{15000}$	Spur	0,01 „	keine Ausflockung
$\frac{1}{30000}$	starke Flocken	0,003 „	keine Ausflockung
$\frac{1}{45000}$	keine Agglutination	0,001 „	vollkommene Ausfl.
Agglutination von Typhusbakterien durch abgeschwächtes Immunsrum (n. Eisenberg und Volk).		Ausflockung von Mastixsuspension durch 0,0002 ccm n $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ bei Gegenwart von Blutegelextrakt (als Schutzkolloid) (n. M. Neisser u. U. Friedemann, sowie H. Bechhold).	

Diese „unregelmäßigen Reihen“ (vgl. S. 97), findet man sehr häufig bei der Ausflockung von Suspensionen durch Eisenchlorid, Aluminiumchlorid und gewisse Farbstoffe. Wird noch ein Schutzkolloid (Gelatine, Blutegelextrakt u. a.) zugesetzt, so komplizieren sich die Verhältnisse noch mehr, wie Tabelle II erweist.

Auch Blutkörperchen verhalten sich, entsprechend den Bakterien, wie eine hydrophile Suspension, deren Oberfläche durch die verschiedensten Agglutinine derart verändert wird, daß sie ausflocken.

Aus unseren früheren Ausführungen ersahen wir, daß Kolloide und Suspensionen nicht nur durch Elektrolyte, sondern auch durch Kolloide von entgegengesetzter Ladung ausgeflockt werden. Es muß somit gelingen, organisierte Suspensionen, wie Bakterien und Blutkörperchen, auch durch geeignete Hydrosolen zu agglutinieren. Versuche mit den Hydrosolen von Eisen-, Zirkon-, Thoroxyd und Kieselsäure<sup>1)</sup> (W. Biltz\*), H. Much und C. Siebert, sowie K. Landsteiner\*) und N. Jagič, Girard-Mangin\*) und V. Henri bestätigen diese Annahme und zeigen auch, daß wie bei anderen Kolloidfällungen in salzhaltiger Lösung ein optimales Verhältnis der beiden Kolloide bestehen muß, andernfalls keine Ausflockung erfolgt. — Es sei jedoch betont, daß die Bindung zwischen Bakterien bzw. Blutkörperchen und anorganischen Hydrosolen irreversibel ist (im Gegensatz zur Agglutininbindung).

<sup>1)</sup> Kolloide Kieselsäure agglutiniert in viel geringeren Konzentrationen als kristalloide.

Aus unserer ganzen Entwicklung ergibt sich bereits, daß die Adsorption der agglutinierenden Substanz und die Agglutination zwei getrennte Prozesse sind, die im Prinzip nichts miteinander zu tun haben. Das Agglutinin verändert die Bakterien oder Erythrozyten, macht sie agglutinierbar, der Elektrolyt agglutiniert, flockt aus<sup>1)</sup>.

Sehr deutlich ist die Veränderung bei Bakterien und solchen, die mit Agglutinin beladen sind, durch die Kataphorese bemerkbar (H. Bechhold\*<sup>1)</sup>, sowie M. Neisser\*) und U. Friedemann). Während erstere (Typhus, Dysenterie) nach der Anode wandern, haben letztere ihre Ladung verloren, sie flocken zwischen den Elektroden aus.

Northrop und Mitarbeiter haben neuerdings durch Bestimmung der kataphoretischen Wanderungsgeschwindigkeiten das Potential der mit Agglutinin beladenen und nicht beladenen Bakterien bei verschiedenen H<sup>+</sup>-Konzentrationen bestimmt und fanden ein kritisches Potential; bei geringeren als diesem agglutinieren die Bakterien. Dies hat sein Analogon bei unorganisierten Suspensionen und Emulsionen; für Öltröpfchen z. B. ist das kritische Potential 40 Millivolt (Ellis\*), Powis\*), wo das Gebiet der langsamen Koagulation beginnt, um dann beim Potential 0 in die rasche Koagulation überzugehen. Das kritische Potential ist höher (30 Millivolt) bei den mit Agglutinin beladenen Bakterien, als bei den unbeladenen (15 Millivolt). Demgegenüber herrscht eine viel stärkere Kohäsion zwischen den Agglutininbakterien, als zwischen den Normalen. Sowohl die Kohäsion als auch das Potential ändern sich mit der H<sup>+</sup>-Konzentration; es gibt ein H<sup>+</sup>-Konzentrationsintervall, in welchem das Potential kleiner ist als das kritische und Ausflockung stattfindet. Diese H<sup>+</sup>-Konzentration entspricht der Säureagglutinationszone der Bakterien (Michaelis\*) und Beniasch) und der Blutkörperchen (Landsteiner\*) und Prašek). Auch die Salzkonzentration und Valenz der Ionen beeinflussen das Potential und in konzentrierten Lösungen auch die Kohäsionskraft.

Die Bindung des Agglutinins wird von Bechhold als eine Filmbildung an der Oberfläche der Bakterien aufgefaßt. Die Bindung von Ambozeptor ändert nach Coulter\*) den isoelektrischen Punkt des Hammelblutkörperchens von pH 4,75 zu 5,3, was sehr nahe beim isoelektrischen Punkt des Serumglobulins liegt. Nach Eggerth\*) und Bellow haben auch andere Proteine eine filmbildende Fähigkeit, ohne dabei agglutinierend zu wirken. Shibley\*) hat darauf aufmerksam gemacht, daß Agglutinine in einigen Fällen auch das Potential verringern; dies scheint jedoch für die Agglutination nicht ausschlaggebend zu sein.

Northrop\*) und Freund haben gezeigt, daß die Agglutination durch Rizin und kolloide Zinnsäure nach einem ähnlichen Mechanismus verläuft wie die Agglutination durch Immunkörper.

<sup>1)</sup> P. Schmidt\*<sup>1)</sup> nimmt noch eine weitere Phase an: Veränderung der Bakterien durch das Agglutinin, Adsorption von Globulin durch die veränderten Bakterien, Ausflockung durch den Elektrolyten.

Die von Landsteiner und van der Scheer seit kurzem eingeführte Flockungsreaktion mit alkoholischen Extrakten der Zellantigene ist vom physikalisch-chemischen Standpunkte noch nicht untersucht worden; es ist jedoch nicht anzunehmen, daß sie verschieden ist von dem soeben beschriebenen Mechanismus.

### E. Komplementbindung und Hämolyse.

Die Mischung von Antigen und Immunkörper (z. B. Ziegen Serum + Antiziegen-Kaninchenserum) hat die Eigenschaft, Komplement zu binden. Man erkennt dies an folgendem: Fügt man Komplement zu einer Aufschwemmung von roten Blutkörperchen + Ambozeptor, so erfolgt Hämolyse. Hat man jedoch vorher das Komplement mit Antigen + Immunkörper gemischt und setzt jetzt das Ganze zu den Blutkörperchen + Ambozeptor, so bleibt die Hämolyse aus.

Komplement			Komplement
+			+
Ambozeptor	Ambozeptor	Ambozeptor	Antigen
+	+	+	+
Erythrozyten	Erythrozyten	Erythrozyten	Immunkörper
Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse	

Dieses Phänomen, welches als Komplementbindung oder Komplementablenkung bezeichnet wird, wurde von Bordet \*) und O. Gengou \*) entdeckt. Durch seine Anwendung auf den Nachweis von Antigen seitens M. Neisser und H. Sachs (noch  $1/1000000000$  ccm Menschenblut läßt sich durch Komplementablenkung nachweisen), sowie die in der Methode analoge Wassermannsche Reaktion zum Nachweis einerluetischen Infektion, hat es eine hohe praktische Bedeutung erlangt.

Die lytischen Reaktionen bergen noch viele interessante kolloidchemische Probleme. Zur Zeit wissen wir nur so viel, daß die spezifische Bindung und die Komplementbindung die lytische Reaktion einleiten, sie sind notwendige Vorläufer der Lösung (Lyse). Letztere mag eine physikalische Einwirkung des Komplements auf das strukturierte (Zellen-)Antigen oder auch eine fermentartige Wirkung sein (Liefmann \*).

Auch die chemische Natur des Komplements ist unbekannt. H. Sachs \*<sup>2</sup>) vermutet, daß es nicht ein besonderer Körper, sondern bloß ein Zustand des Globulins ist. Es scheint jedoch eher eine an das Globulin locker gebundene Substanz zu sein, die wahrscheinlich auch die physikalischen Eigenschaften des mit ihm assoziierten Proteins beeinflußt. Leo Liebermann \*) und Mitarbeiter haben Komplementmodelle aus Fettsäuren, Ca<sup>++</sup> und Globulin hergestellt. Wenn diese Modelle mit dem wirklichen Komplement auch nicht identisch waren, so haben sie doch so viel Ähnlichkeit mit demselben, daß man eine ähnliche Konfiguration des Komplements vermuten kann. Es

hat sich seither bestätigt, daß Fettsäuren an Eiweißkörper addiert werden; auch die Flockbarkeit der letzteren durch Salze wird erhöht (vgl. Jarisch).

Eine Mischung von Antigen und Immuserum kann einen Niederschlag geben, doch nur bei bestimmten Mischungsverhältnissen, andernfalls bleibt der Niederschlag aus. Die Komplementbindung erfolgt unabhängig davon, ob es zu einem sichtbaren Niederschlag kommt oder nicht. Da Komplement durch zahlreiche Kolloide und Suspensionen leicht adsorbiert wird, so lag es nahe, daran zu denken, daß das Präzipitat von Antigen und Immunkörper das bindende Agens sei. Diese Ansicht wird besonders von U. Friedemann vertreten, der den Euglobulinen des Immuserums die Komplementbindung zuspricht. Sehr interessant für den Kolloidforscher sind auch die Untersuchungen von Dean. Danach wird viel Komplement gebunden, wenn beim Zusammenbringen von Antigen und Immunkörper eine langsame Trübung erfolgt; bei rascher Trübung wird jedoch wenig gebunden. Von diesem Gesichtspunkt ist also eine ganz bestimmte Oberflächenentwicklung der Komplementbindung günstig. — Weitere Forschungen ergaben dann, daß die Wirkung des Komplements von dem Dispersitätszustand der Globuline im aktiven Serum abhängig ist. Nicht nur durch Erwärmen auf 55°, auch durch Verdünnen mit destilliertem Wasser kann ein Serum inaktiviert, d. h. seiner Komplementfunktion beraubt werden. Mit dieser Funktionsänderung geht stets eine vermehrte Trübung einher (H. Sachs\*<sup>2</sup>) und seine Schüler). Verdünnt man jedoch soweit, daß eine Ausflockung des Globulins erfolgt, so tritt nach Besalzen wieder Komplementwirkung auf. — Dies spricht dafür, daß zur Komplementinaktivierung ein bestimmter mittlerer Dispersitätsgrad des Globulins erforderlich ist.

Es wurde früher gezeigt, daß die Ausflockung als eine Folgeerscheinung der spezifischen Bindung aufzufassen ist; dasselbe ist auch über die Komplementbindung zu sagen. Die Komplementbindung ist nicht spezifisch, sie kann durch verschiedene Suspensionen und Emulsionen bewirkt werden. Bei Serumreaktionen, bei welchen die Mengenverhältnisse der reagierenden Körper geeignet gewählt wurden, kommt sie nur dann vor, wenn ein Antigen mit seinem spezifischen Antikörper sich begegnen.

Die Luesreaktionen von Wassermann, Sachs-Georgi und Meinicke.

Als A. von Wassermann seine Studien begann, ging er von der Annahme aus, daß Spirochätenextrakt (als Antigen) + luetisches Serum (als Immunkörper) miteinander reagieren, also Komplement binden müssen. Es wurden sensibilisierte rote Blutkörperchen (Ambozeptor + Erythrozyten) mit einer Mischung von Spirochätenextrakt + luetischem Serum + Meer-schweinchenserum (als Komplement) versetzt. Die Hämolyse blieb aus. Bei Verwendung von Serum gesunder Menschen erfolgte jedoch Hämolyse. Bald zeigte es sich, daß das Spirochätenextrakt durch zahlreiche lipoide Suspensionen ersetzt werden kann, durch Lezithin (O. Porges und Maier), glykocholsaures Natron (Levaditi und Yamanouchi), Vaseline (Fleisch-



mann), ölsaures Natron (H. Sachs und Altmann), palmitinsaures und stearinsaures Natron (P. Hessberg), Kartoffelextrakt und Schellackemulsion (F. Munk\*<sup>1</sup>). Es vermögen also eine Menge unspezifische Stoffe mit dem spezifischen veränderten Luetikerserum in Reaktion zu treten.

Wie Elias, O. Neubauer, O. Porges und Salomon zeigten, geben hydrophile Lipoide mit dem Globulin des luetischen Serums Ausflockungen<sup>1</sup>).

Der Parallelismus zwischen Ausflockungsreaktion und Komplementbindung wird demnach auch bei der Wassermannreaktion gefunden (vgl. Flockungsreaktionen).

Was die wirksamen Agentien in der Wassermannreaktion seien, darüber wurde viel diskutiert und viele Versuche angestellt. Irrtümliche Behauptungen fußen meistens in der Nichtbeachtung der Tatsache, daß Komplement durch sehr verschiedene Substanzen unspezifisch gebunden wird. Bei Lipoidantigenen genügt eine sehr feine Änderung im physikalischen Zustand des Serums, um eine positive Reaktion mit negativem Serum hervorzurufen. Dies gelang durch Änderung der H<sup>+</sup>-Konzentration (Cumming\*), durch kleine Mengen von Aminosäuren (Mahlo, Bachmann\*) Behandlung mit Äther (Forssmann\*), intravenöse Injektion von Schwermetallsalzen und Lipoiden (Much\*) und Schmidt). Das sind jedoch ebensowenig positive Wassermannreaktionen, wie die, welche mit Hilfe eines unspezifischen, leicht flockbaren Antigen erzeugt werden.

Es besteht kein Zweifel, daß das Wassermannantigen ein Lipoid oder eine lipoidartige Substanz ist, die beim Gewebeerfall frei wird, oder unmittelbar aus den Spirochäten stammt. Über die im Serum befindliche reagierende Substanz wird man soviel sagen können, daß es wahrscheinlich ein Globulin ist (Kapsenberg). Untersuchungen von Stern\*) zeigen, daß sie sich in der Euglobulinfraktion befindet<sup>1</sup>).

Der Umstand, daß das Wassermannantigen kein Immunantigen im üblichen Sinn ist, sowie die oft beobachteten unspezifischen Reaktionen, haben den Glauben in die Spezifität der Wassermannreaktion stark erschüttert. Neuere Untersuchungen über Lipoidantigene liefern jedoch eine Stütze der ursprünglichen Wassermannschen Auffassung, wonach die Reaktion eine echte Komplementbindungsreaktion ist. Landsteiner\*) und Simms zeigten, daß man mit alkoholischen eiweißfreien Extrakten immunisieren kann, wenn man mit einem Eiweiß Antigen mischt. Das so gewonnene Immuneserum gibt Flockungs- und Komplementbindungsreaktion mit der Emulsion des Antigens. Sachs\*<sup>2</sup>) und Mitarbeiter haben diese Ergebnisse bestätigt und gezeigt, daß man mit den in der Wassermannreaktion benutzten Lipoidantigenen in dieser Weise immunisieren kann. Sachs erklärt die spezifische Entstehung und Sonderheit des Luetikerserums wie folgt: Die Spirochäten bewirken nach der Infektion einen Gewebeerfall,

---

<sup>1</sup>) Die wirksamen Komponenten des Luetikerserums gehen auch in die Milch über, wie K. Scheer durch Ultrafiltration von Milch nachweisen konnte.

wobei Lipaide frei werden, die in die Blutbahn gelangen; diese Lipaide verbinden sich mit Bestandteilen der Spirochäten und erlangen dadurch die Eigenschaft zur Antikörperbildung. Die Antikörper treten mit beliebigen lipoiden Antigenen in Reaktion und geben so die Wassermannsche oder eine der anderen Reaktionen auf Syphilis.

Das Charakteristische des Luetikerserums besteht nun darin, daß es mit lipoidhaltigen Organextrakten (man verwendet heute meist alkoholische Herzextrakte) Trübungen gibt, welche Komplement absorbieren, während das normale Serum diese Trübungen zu hindern vermag. — Auch frisches Normalserum kann sich ähnlich wie Luetikerserum verhalten; erhitzt man jedoch Normalserum auf 55°, so sind vielleicht die Globuline darin so stabilisiert (im Gegensatz zum Luetikerserum), daß sie mit den Organextrakten nicht mehr reagieren. Die Wassermannsche Reaktion wird deshalb stets in der Weise vorgenommen, daß das zu prüfende Serum  $\frac{1}{2}$  Stunde auf 55° erhitzt wird.

E. Epstein \*) und F. Paul nehmen ferner eine Änderung im Ladungssinn des Luetikerserums an, das im Gegensatz zu der neutralen oder schwach negativen Ladung des Normalserums eine positive Ladung besitzt, bedingt durch Säurebildung beim Krankheitsprozeß.

Da die Nichtauflösung der roten Blutkörperchen bei der Wassermannschen Reaktion nur ein Indikator dafür ist, daß eine Dispersitätsveränderung auftritt, so wurde von verschiedenen Forschern versucht, allein aus der verstärkten Trübung oder Flockung das Luetikerserum von dem des Gesunden zu unterscheiden. Das Prinzip dieser Flockungsreaktionen ist: Erhöhung der Flockbarkeit eines der reagierenden Kolloide (wahrscheinlich durch Bindung des andern). Die Globuline des Serums werden in der Reaktion von Klausner \*), Bruck \*) und Meinicke \*), die Lipaide des Antigens in der Reaktion von Porges, Herrmann und Perutz, Sachs und Georgi ausgeflockt. Diese letztere Reaktion wurde auf Beobachtungen von Jacobsthal gegründet, der zuerst eine Ausflockung von Lipoiden durch syphilitische Sera beobachtet hat. Es ist bemerkenswert, daß die Sachs-Georgi-Reaktion, welche mit der Wassermannreaktion sehr gut übereinstimmt, ein Präzipitat liefert, das nach Wassermann und Taoka \*) beide aus dem Serum und Extrakt stammende aktive Substanzen enthält.

Zwei dieser Methoden haben Eingang in die Praxis gefunden: Meinicke \*) flockt das zu prüfende Serum durch wäßrige Organextraktemulsion aus. Durch nachträglichen Zusatz von 2% Kochsalzlösung werden die Flocken wieder aufgelöst. Bei Syphilitikerserum ist die Lösung eine unvollständige.

Neuerdings wird die Meinickereaktion einzeitig ausgeführt. Das Organextrakt flockt in 2% Kochsalzlösung spontan aus. Zusatz von Normalserum behindert dies, während Luetikerserum die Ausflockung nicht aufhält.

Sachs-Georgi verwenden zur Ausflockung Organextrakte, denen ein gewisser Zusatz von Cholesterin gegeben ist. Durch genau abgestimmte Verdünnung geben diese mit Luetikerserum eine Flockung, während sie mit Normalserum ausbleibt.

Neuerdings haben Meinicke die Labilität seines Antigens durch Hinzufügung von Tolubalsam, Sachs durch Beifügung von Benzoeharz so stark gesteigert, daß die Reaktion innerhalb einer bzw.  $\frac{1}{2}$  Stunde ablesbar ist.

### **Anaphylaxie, Überempfindlichkeit, Abwehrfermente, Meistagminreaktion.**

**Anaphylaxie.** Spritzt man einem Tier ein Antigen ein (z. B. einem Meerschweinchen Pferdeserum) und wiederholt die Injektion nach ca. 10 Tagen, so treten schwere Vergiftungserscheinungen auf (Krämpfe, Atemstillstand, Temperatursturz oder -erhöhung), die oft binnen wenigen Minuten zum Tode führen (anaphylaktischer Schock)<sup>1)</sup>. — Den durch die erste Serum- oder Bakterieneinspritzung herbeigeführten Zustand nennt man Anaphylaxie (bedingte Schutzlosigkeit — Gegensatz von Immunität). —

Die Anaphylaxie ist streng spezifisch, d. h. sie tritt nur auf nach wiederholter Einspritzung des gleichen Eiweißstoffes oder der gleichen Bakteriengattung. Die Spezifität ist so streng und die erforderlichen Mengen so gering, daß die anaphylaktischen Erscheinungen ähnlich der Präzipitinreaktion zur Unterscheidung kleinster Mengen von Menschen- und Tierblut, Verfälschungen von Nahrungsmitteln usw. verwendet werden können.

Über die Anaphylaxie erzeugenden Antigene ist dasselbe zu sagen, wie über Antigene im allgemeinen: es sei nur noch hinzugefügt, daß wirklich charakteristische Erscheinungen bis jetzt nur mit Eiweißkörpern hervorgerufen wurden. Landsteiner konnte zeigen, daß die Spezifität der substituierten Proteine auch im Anaphylaxieexperiment durch das Substitutionsprodukt bestimmt war.

Der gegen das Eiweißantigen gebildete Antikörper scheint mit dem anaphylaktischen Serumkörper identisch zu sein. (Doerr und Russ, Weil\*), (Coca\*) und Kosakai.) Wenn man ein präzipitinhaltiges Serum einem Meerschweinchen intravenös injiziert, dann wird es in 24 Stunden überempfindlich (passive Anaphylaxie).

Worin die erschütternde Reaktion, der anaphylaktische Schock, besteht, ist noch ganz unklar. Vieles spricht dafür, daß physikalische Veränderungen des Blutes (Dold\*<sup>1)</sup>, Sachs\*<sup>2)</sup>, Zinsser\*<sup>2)</sup>) oder der Zellen (Dale\*<sup>2)</sup>) verantwortlich sind. Auch hier dürfte wieder eine Dispersitätsänderung des Globulins maßgebend sein, die sich durch eine leichte Trübung zu erkennen gibt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Ausflockung innerhalb der Lungenkapillaren und -alveolen bei der Entstehung des anaphylaktischen Schocks eine Rolle spielt (Dold\*<sup>1)</sup>). Für die Bedeutung des physikalischen Zustandes des Serums bei der Anaphylaxie sprechen auch interessante Untersuchungen von von K o p a c z e w s k y \*).

Unter den vielen Erscheinungen, die im anaphylaktischen Schock beschrieben wurden, ist eine der auffallendsten der Eiweißabbau. Der inkoagulable Stickstoff in der Leber ist nach Pick\*) und Hashimoto, Fenyvessy\*) und Freund auch im Blut (Major\*) vermehrt. Aus Manwarings\*)

<sup>1)</sup> Deshalb vermeidet man in der Therapie wiederholte Einspritzungen mit Immunserum aus der gleichen Tierart (z. B. Pferd).

und Crowes Versuchen wissen wir, daß das Antigen in der Leber des anaphylaktischen Tieres rasch abgebaut wird. Eiweißabbauprodukte sind giftig für den Organismus und insbesondere solche, die aus höheren Organismen stammen, erzeugen dem anaphylaktischen Schock sehr ähnliche Symptome und auch ähnliche physikalische Veränderungen im Blute (Reiner und Marton).

Da Peptone ähnliche Erscheinungen wie den anaphylaktischen Schock hervorrufen, so glaubte man, daß bei dem Zusammenwirken von Antikörper mit Antigen, etwa durch fermentativen Abbau, peptonartige Produkte entstehen. Von dieser Tatsache ging Friedberger aus: er mischte im Reagensglas Antigen und Antikörper und gewann aus dieser Mischung das Präzipitat. Durch Digerieren desselben mit Meerschweinchenserum (das stets Komplement enthält) erhielt er das von ihm so genannte Anaphylatoxin. Diese von Friedberger auch heute noch vertretene Anschauung faßt also die Entstehung des anaphylaktischen Giftes als die Folge eines fermentativen Abbaues des Antigens durch infolge Antikörperbindung bedingte Komplementwirkung auf. Überraschen mußte es aber, als die Darstellung von Anaphylatoxin auch ohne Antikörper gelang, als nämlich Meerschweinchenserum mit Bakterien digeriert wurde; ja sogar durch Digerieren mit kolloiden Kohlehydraten (Agar, Stärke, Stärkekleister, Pektin, Inulin) wurde Anaphylatoxin gewonnen<sup>1)</sup>. — Daß die physikalische Beschaffenheit des giftbildenden Agens von Bedeutung ist, wurde schließlich von H. Sachs\*) und E. Nathan erwiesen. Sie verwandten als Adsorbens Inulin. Dieses Kohlehydrat ist in kaltem Wasser fast unlöslich, während es sich in der Wärme ohne Verkleisterung klar löst. Durch Mischen von Meerschweinchenserum mit 5% Inulinsuspension wurde ein Serum erhalten, das, Meerschweinchen eingespritzt, schwersten anaphylaktischen Schock erzeugte, während die Mischung mit der Inulinlösung keinerlei Giftbildung zur Folge hatte. — Die größte Oberflächenentwicklung besitzt Kleister, und in der Tat gelingt die Anaphylatoxinbildung am besten mit Stärkekleister. In diesen Versuchen sehen H. Sachs und E. Nathan einen schlagenden Beweis für die zuerst von H. Sachs und Ritz aufgestellte physikalische Theorie der Anaphylaxie. Nach ihnen ist nicht das Antigen die Muttersubstanz des Anaphylatoxins, dieses ist nicht etwas Neugebildetes, es ist vielmehr in dem normalen Serum bereits vorgebildet. Durch Adsorption (Entfernung) eines noch unbekanntes Stoffes wird dieses Gift erst aktionsfähig. Beim künstlichen Anaphylatoxin dienen zur Adsorption Bakterien, Kohlehydrate und andere Suspensionen, bei der eigentlichen Anaphylaxie das Produkt aus Antigen und Immunkörper (Doerr und Russ). Damit erklärt sich auch die Spezifität der Anaphylaxie, denn nur der gebildete spezifische Antikörper bildet mit dem Antigen ein Präzipitat. Auch Sachs' Erklärung ist jedoch keine vollständige. Fennyvessy\*) und Freund, Coca, Dale\*<sup>2)</sup> haben nämlich mit

<sup>1)</sup> Der Nachweis, wonach auch beim Schütteln von anorganischen Suspensionen mit normalem Meerschweinchenserum Anaphylatoxin entsteht, ist noch nicht eindeutig erbracht.

verschiedenen Methoden gezeigt, daß der Sitz der Reaktion in den Zellen ist und daß man anaphylaktischen Schock auch dann hervorrufen kann, wenn das Blut des Tieres bzw. überlebenden Organs durch normales Blut oder Ringerlösung ersetzt wird.

Zusammenfassend können wir über den heutigen Stand der Anaphylaxieforschung folgendes sagen:

Der anaphylaktische Schock scheint, ebenso wie die Ausflockungs- und komplementbindende bzw. lytische Reaktion, eine Folgeerscheinung der spezifischen Bindung — diesmal *in vivo* — zu sein. Ohne Zweifel sind daran hauptsächlich Zellen beteiligt, die möglicherweise gleichzeitig mit der Veränderung der Körperflüssigkeiten selbst Veränderungen erlitten haben. Wenn infolgedessen vom serologischen Standpunkte das Blut als ein Spiegelbild der Vorgänge im ganzen Organismus betrachtet werden kann, dann scheinen die *in vitro* beobachteten Flockungserscheinungen und lytischen Vorgänge für den anaphylaktischen Schock eine gewisse Rolle zu spielen.

**Abwehrfermente.** An dieser Stelle sei auch auf die merkwürdigen Beziehungen zwischen den Immunitätsreaktionen und den „Abwehrfermenten“ hingewiesen. — E. Abderhalden versteht darunter solche Fermente im Organismus, welche artfremdes, eiweißartiges Material, das unter Umgehung des Verdauungskanal in denselben gelangt ist, zerlegen, um es für den Organismus unschädlich zu machen. Da die Brücke von den Abwehrfermenten zur Kolloidforschung noch nicht geschlagen ist, so müssen wir uns hier darauf beschränken, auf das Werk von E. Abderhalden (Abwehrfermente des tierischen Organismus) aufmerksam zu machen.

**Meiostagminreaktion.** M. Ascoli und G. Izar fanden, daß bei der Reaktion zwischen Antigenen und Immunkörpern Stoffe entstehen, welche die Oberflächenspannung der betr. Lösung herabsetzen. Sie stellten diese fest vermittels des Traubeschen Stalagmometers, indem sie die Tropfen zählten, die sich aus einem gemessenen Flüssigkeitsquantum bilden<sup>1)</sup>. Mischten sie z. B. Extrakt aus Typhusbazillen mit dem Serum eines Gesunden und eines Typhuskranken, so gaben 10 ccm des ersteren 58, die des letzteren 61 Tropfen. M. Ascoli betrachtet die Reaktion als eine allgemeine und hat sie zur Serumdiagnose verschiedener Krankheiten (Syphilis, Tuberkulose, Ankylostomiasis und Echinokokkenkrankheit) herangezogen. Da jedoch die Bestimmung so subtil ist, daß die Schwankungen klein sind, so hat sie allgemeineren Eingang zur Diagnose von Infektionskrankheiten bisher nicht gefunden, während sie zu der von bösartigen Geschwülsten öfters herangezogen wird. Es werden zwei Verdünnungen des Serums angesetzt: eine mit Wasser, die andere mit gleicher Menge Geschwulstextrakt (neuerdings nimmt Ascoli statt dessen Rizinolsäure, Linolsäure u. a.). Erweist sich die Tropfenzahl der letzteren Mischung größer als die der ersteren, so liegt der Verdacht vor, daß das Serum einem Krebskranken entstammt.

<sup>1)</sup> Meiostagminreaktion = Reaktion der verkleinerten Tropfen.

### III.

## Der Organismus als kolloides System.

---

### Die Bedeutung des kolloiden Zustandes für den Organismus.

Vor einiger Zeit bekam ich eine französische Revue in die Hand mit der phantastischen Beschreibung eines Besuchs bei den Marsbewohnern. Das Bild zeigte Menschen mit Eisengesichtern, statt der Nase ein großer Schnabel, drei Augen aus Glas, auch die Gliedmaßen und Gelenke waren aus Eisen. — Warum sollte es der Phantasie des Künstlers nicht gestattet sein, seine Menschen aus einem Material zu konstruieren, das sicherlich auf jenem Planeten vorkommt? Ja noch mehr, wenn wir auf einem anderen Planeten Lebewesen annehmen und die von Sv. Arrhenius als möglich hingestellte Panspermielehre<sup>1)</sup> nicht berücksichtigen, so ist es von vornherein nicht wahrscheinlich, daß das Leben an ähnliche Stoffe gebunden ist, wie auf unserer Erde. Eines aber möchte ich behaupten, welches auch immer die stoffliche Zusammensetzung jener Lebewesen sein mag: es müssen Kolloide sein.

Jene eisernen Marsmenschen können nicht existieren, ebensowenig wie etwa ein kristallisiertes Lebewesen. Welcher andere Zustand, außer dem kolloiden, könnte derart veränderliche, derart plastische Formen bilden und wäre doch imstande, diese Formen, wenn nötig, unveränderlich zu wahren.

In Gallerten kann ein Stoffaustausch stattfinden, wie in einer Flüssigkeit; während aber bei der letzteren der leiseste Stoß, eine unbeabsichtigte Bewegung, das Diffusionsresultat zerstört, den Tod des Systems herbeiführt, sind die Veränderungen in der Gallerte fixiert, wie in einer festen Masse. Durchlässige Wände, Membranen, können aus Kolloiden gebildet werden, und die Durchlässigkeit wird reguliert von den Stoffen selbst, welche sie passieren.

In kolloidem Zustand, als Eiweiß, als Stärke, gelangen die Nahrungsmittel in unseren Verdauungskanal; durch die Enzyme verflüssigt und leicht diffusibel gemacht, treten sie in den Organismus ein, um dort fixiert und

---

<sup>1)</sup> Nach dieser Lehre ist es denkbar, daß Keime von einem Weltkörper zu anderen gelangen und sich dort unter günstigen Bedingungen entwickeln, daß gewissermaßen ein Stern den anderen mit Leben infiziert.

wieder in den kolloiden Zustand überführt zu werden. So nur bleiben sie dem Organismus erhalten und können nicht davonfließen. — Die Kolloide verbinden die Vorzüge des festen Zustandes mit dem der Flüssigkeit infolge ihrer Oberflächenentwicklung. Man beachte einen Bergsteiger, einen Fieberkranken, einen Baum im Frühjahr, der vorher noch kahl, in 4 bis 5 Tagen in vollem Blätterschmuck dasteht. Welch enorme chemische Energiemengen werden von dem Bergsteiger in wenigen Stunden verbraucht, welche Eiweißmengen von dem Fieberkranken in kürzester Zeit verbrannt, welche Stoffmengen bei dem Baum nach der Peripherie und zurück transportiert. Mit minimalstem Zeitaufwand müssen die Reserven mobil gemacht und an den Kriegsschauplatz, an die Stellen des Verbrauchs geworfen werden. — Bei einem festen Kristalloid mit seiner kleinen Oberfläche wäre eine derartig rasche Mobilisation undenkbar; beim Kolloid aber kann ein chemischer Vorgang in Minuten verlaufen, wenn es gequollen ist, während die gleiche Reaktion für das geschrumpfte Kolloid Tage braucht.

Wie wunderbar wirkt eben diese Oberflächenentwicklung als Reguliermechanismus durch die Adsorption. Überschüssig zugeführte Nährstoffe, Salze, Sauerstoff usw. werden von den kolloiden Körperbestandteilen sobald als möglich wieder abgegeben, wenn aber die Zufuhr nachläßt, werden die Abgaben sparsamer, und bei Mangel wird der Organismus mit Zähigkeit die letzten Spuren für die Not festhalten. —

Der quantitativ bedeutsamste Stoff für den Organismus ist das Wasser; Kolloid und Wasser sind im Organismus eins; ein wasserfreier Organismus ist leblos. Nur im kolloiden System können wir uns eine derart innige und variierbare Beziehung mit dem Wasser vorstellen. Der Vorgang der Quellung, der Wasseraufnahme, und der Entquellung bis zur vollkommenen Trockenheit weist keine Sprünge, keine plötzlichen Zustandsänderungen auf. Vergleichen wir damit die Kristalloide, so sehen wir, wie aus einer Lösung bei Wasserabgabe plötzlich etwas ganz Neues auftritt mit ganz veränderten Eigenschaften: ein fester kristalloider Bodenkörper. Ein solches System wäre nicht imstande, das stets pendelnde dynamische Gleichgewicht im Wassergehalt, den normalen Quellungszustand eines Organismus aufrechtzuerhalten, als Akkumulator große Wassermengen aufzunehmen, wie Leber und Muskel, und sie im Bedarfsfall wieder abzugeben. Ein solches System könnte nicht gleich einer Feder die chemischen Stöße ausgleichen, die der Organismus durch die physiologischen und pathologischen Lebensvorgänge erleidet, der seinen Quellungszustand nach erfolgter Resorption durch Sékretion (Niere, Haut usw.) stets wieder auf die Norm einzustellen sucht.

So sehen wir, daß die Vorgänge, welche wir als wunderbare Zweckmäßigkeit der Natur anstaunen, auf einfachen Gesetzen beruhen, die den Kolloiden eigen. So kann ich mir denn auch nicht vorstellen, daß die komplizierten und so zweckdienlichen Erscheinungen des Lebens sich an einem anderen System, als an einem kolloiden, abspielen könnten.

### Entwicklung und Tod.

Eine der Grunderscheinungen alles Organischen ist die Entwicklung: aus dem Keim entwickeln sich Jugendformen, diese werden zu fortpflanzungsfähigen Gebilden; wir verfolgen allgemein Reifezustände, Rückbildung, Alter, Tod. — Auch in der anorganischen Welt pflegt man z. B. von Kristallkeimen, Wachstum usw. zu sprechen; die Ausdrücke sind dem Organischen entlehnt und stellen in Wahrheit doch nur äußerliche Ähnlichkeiten dar: der innere Bau des kleinsten ultramikroskopischen Kristallkeims, sein Atombau, unterscheidet sich in nichts (wie uns das Studium der Röntgendiagramme gelehrt hat) von dem zentimeterlangen Kristall; sein Wachstum besteht in



Frosch Kaul-  
quappe

Abb. 59.

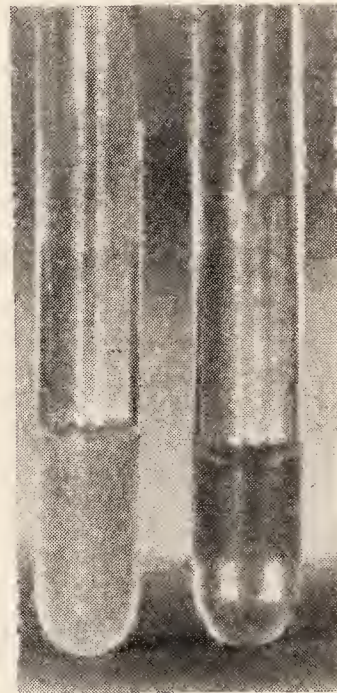
Getrocknete Sub-  
stanz.



7jähr. 8 wöch.  
Ochse Kalb

Abb. 60.

Verdünntes Serum.



34jähr. ihr 7 täg.  
Mutter Kind

Abb. 61.

Serum.



ausge- 3 Tage  
wachsen alt

Abb. 62.

Spinatpflanze,  
Preßsaft.

Ausflockungsreaktion bei verschiedenen Organismen von verschiedenem Alter. — Der Gewebesaft aus dem älteren Organismus ist getrübt (links), aus dem jüngeren klar (rechts) (nach V. Ruzicka).

einer geordneten Anlagerung von Schicht auf Schicht; innere Strukturveränderungen sind hierbei nicht wahrzunehmen. — Ganz anders beim Organismus: mit der äußeren Vergrößerung und Umbildung der Gestalt gehen innere Strukturänderungen und Differenzierungen einher, für die wir nicht nur Vorbilder bei den Kolloiden besitzen, sondern die wir geradezu als in der kolloiden Struktur der organisierten Materie begründet ansehen dürfen.

Die allgemeinste Erscheinung der späteren Entwicklung, nämlich des Alterns, ist die Dehydratation. Bei Gelen zeigt sie sich in einer Entquellung, einer Verminderung der Durchlässigkeit für gelöste Stoffe und in einer Abnahme der Elastizität. — Bei Solen, z. B. Protoplasma, er-



kennt man sie an einer Abnahme der Dispersität und der Viskosität. Damit ist eine Verminderung der Schutzwirkung verbunden. Wir sehen, daß mit zunehmendem Alter Kalksalze, Urate im Organismus leichter ausfallen. Es ist auch kein bloßer Zufall, daß Krankheiten, welche in gleichem Sinn auf die Körperkolloide wirken, ein höheres Alter vortäuschen.

V. Ruzicka \*) hat die Dispersitätsvergrößerung zur Unterscheidung jugendlicher und alter Organismen herangezogen. Er titrierte Gewebesäfte mit Alkohol und fand bei jugendlichen Organismen stets einen größeren Verbrauch an Alkohol, um Ausflockung zu erzielen, als bei alten. Diese Feststellung machte er an Fröschen, Menschen und Rinderserum, sowie an Spinat (vgl. Abb. 59—62).

Die Dispersitätsabnahme bedingt auch eine verminderte Reaktionsgeschwindigkeit, d. h. im alternden Organismus spielen sich die Lebensvorgänge langsamer ab. — Da Enzyme in besonders hohem Grad die Erscheinungen des Alterns zeigen (vgl. S. 77 u. ff. u. 212), so begreifen wir, daß der Ablauf von katalytisch bedingten Reaktionen, welche im Organismus eine Hauptrolle spielen (z. B. der Stoffwechsel), mit zunehmendem Alter sich stark verlangsamt. —

Nun kommt noch hinzu, daß die junge, höher disperse Substanz, ein höheres Adsorptionsvermögen auch für Enzyme besitzt (Dhar \*<sup>1</sup> u. <sup>2</sup>), s. S. 78). Die Oxydation des jungen Protoplasmas durch das in reicher Menge adsorbierte junge Enzym, sowie der Nahrungsstoffe geht intensiver vor sich, erzeugt mehr Wärme als bei dem alternden Organismus. Da das Altern von Kolloiden durch Temperaturerhöhung beschleunigt werden kann, so sollte man auch annehmen, daß bei höherer Temperatur der Organismus rascher altert. An höheren Tieren läßt sich dieser Nachweis nicht führen, da sie durch ihre Wärmeregulationsvorrichtungen die Innentemperatur stets auf annähernd gleicher Höhe halten; wohl aber existieren derartige Belege für Kaltblüter, wie nachstehende Tabelle von J. Loeb \*) und Northrop für die Fliege *Drosophila* ergibt:

Temperatur	Lebensdauer (Ei bis zum Tod)
10° C	177,5 Tage
15° „	123,9 „
20° „	54,3 „
25° „	38,5 „
30° „	21,15 „

Schließlich vermag der Stoffwechsel den Wärmebedarf nicht mehr zu decken (Dhar \*)); es tritt das Ende des individuellen Lebens ein, die Koagulation des Protoplasmas, der Tod.

## Kapitel XIV.

### Stoffverteilung und Stoffwechsel.

#### Die Wasserverteilung im normalen Organismus.

Die ersten Entwicklungsstadien des Lebens sind von mächtigen Quellungsvorgängen begleitet, die jedoch bald ein Maximum erreichen und dann in eine Entquellung übergehen, die ständig zunimmt bis zum Tode. — Bei der Pflanze beginnt bereits beim Keimen ein Kampf um das Wasser zwischen Same und Boden (A. Müntz\*). Die wachsende und die erwachsene Pflanze zeigen einen gewissen Turgor, d. h. eine Straffheit, eine Spannung, ähnlich einem aufgeblasenen Gummiballon, während die absterbende Pflanze welk und wasserarm ist.

Der Mensch besitzt im dritten Fötalmonat einen Wassergehalt von 94%; die Angaben beim Neugeborenen sind sehr schwankend, sie bewegen sich zwischen 82% (Marinesco) bis herab zu 66%, der Wert von ca. 72% (Camerer jun.) dürfte wohl dem Durchschnitt am nächsten kommen. Die Daten für den Wassergehalt des Erwachsenen schwanken zwischen 58 bis 67,6%: die Werte um 66 bis 67% werden wohl etwa die Norm sein<sup>1)</sup>. Über den Wassergehalt des Greises sind mir keine Zahlen bekannt, doch nimmt man allgemein und wohl mit Recht an, daß im Greisenalter der Organismus an Wasser verarmt: der Turgor im allgemeinen und der Haut im speziellen sind augenscheinlich geschwunden. — In den einzelnen Lebensstadien dürfte der normale Wassergehalt ein ziemlich konstanter auch bei verschiedenen Individuen der gleichen Art sein.

Der Wassergehalt der einzelnen Pflanzenteile und der gleichen Organe bei verschiedenen Pflanzen ist ein außerordentlich verschiedener. Während das gallertige Protoplasma 60—90%, Früchte und Wasserpflanzen 95—98% Wasser enthalten, nimmt die trockene Wand der Holzzellen 48—51% Wasser auf, die gallertigen Membranen der Nostocaceen und Palmellaceen enthalten nach Nägeli sogar 200 % Wasser; die verkorkten Membranen sind hingegen kaum quellbar.

Die Widerstandsfähigkeit gegen Wasserverlust ist außerordentlich verschieden. Wenn man von manchen Ausnahmen absieht, kann man sagen, daß die Pflanze viel resistenter dagegen ist als das Tier. Insbesondere die niederen Pflanzen, vor allem die Sporen der Bakterien, die Algen, Flechten, Moose, ferner die Samen können fast vollkommene Entwässerung vertragen ohne abzusterben. Für die Pflanze hat der Wasserverlust sogar häufig eine hohe biologische Bedeutung. Er macht Sporen und Samen unempfindlicher gegen Temperaturwechsel; bei einigen höheren Pflanzen werden durch Quellung der Fruchtstände nach der Entwässerung Bewegungen eingeleitet,

<sup>1)</sup> Der größere Wassergehalt der einzelnen Organe eines Neugeborenen gegenüber denen eines Erwachsenen (Hingerichteten) ergibt sich besonders aus den Tabellen von E. Bischoff\*).

die der Zerstreuung der Samen dienen. Am bekanntesten ist das „Aufblühen“, die Quellung der sog. „Jerichorose“. — Das höhere Tier hingegen ist sehr empfindlich gegen Wasserverluste; Frösche können nach Kunde bei langsamem Austrocknen noch einen Wasserverlust von 30% erdulden, während sie bei raschem Eintrocknen bereits bei 18% eingehen. Offenbar ist in letzterem Fall keine Zeit zum Ausgleich der Wasserverteilung vorhanden. Der durstende Mensch zeigt ebenfalls große Wasserverluste an, doch liegen natürlich keine Daten vor, bei welcher Grenze der Tod eintritt.

A. Durig teilte mir mit, daß er nach einem Marsch bei großer Hitze 5 kg Wasserverlust gehabt habe. Die Untersuchungen von N. Zuntz und Schumburg an marschierenden Soldaten, sowie die von N. Zuntz über Wanderungen im Hochgebirge ergeben, daß der arbeitende Mensch an Wasser verarmt. Die nach freiem Ermessen erfolgende Wasseraufnahme bei großen Märschen deckte nicht den Wasserverlust. Wie die tier-experimentellen Versuche von W. Gerhartz\*<sup>1)</sup> zeigen, trifft der Wasserverlust, dies sei hier vorausgeschickt, hauptsächlich die Muskulatur, in zweiter Linie die zirkulierenden Organflüssigkeiten.

Eine ähnliche Wirkung wie Wasserentziehung hat das Gefrieren<sup>1)</sup> auf den Organismus. Früher glaubte man, daß durch die Eisbildung die Zellwände gesprengt oder das Protoplasma zerrissen würde, und man schrieb die schädigenden Wirkungen des Gefrierens diesen grob mechanischen Ursachen zu. Durch die Untersuchungen von C. von Nägeli, W. Sachs, H. Molisch und Müller-Thurgau zeigte sich jedoch, daß diese Annahme irrtümlich ist, daß in der Zelle meist keine Eisbildung erfolgt, sondern daß die Eiskristalle in den Interzellularräumen, zwischen den Zellen, wachsen. P. Matruchot\*) und Molliard beobachteten Pflanzenzellen und

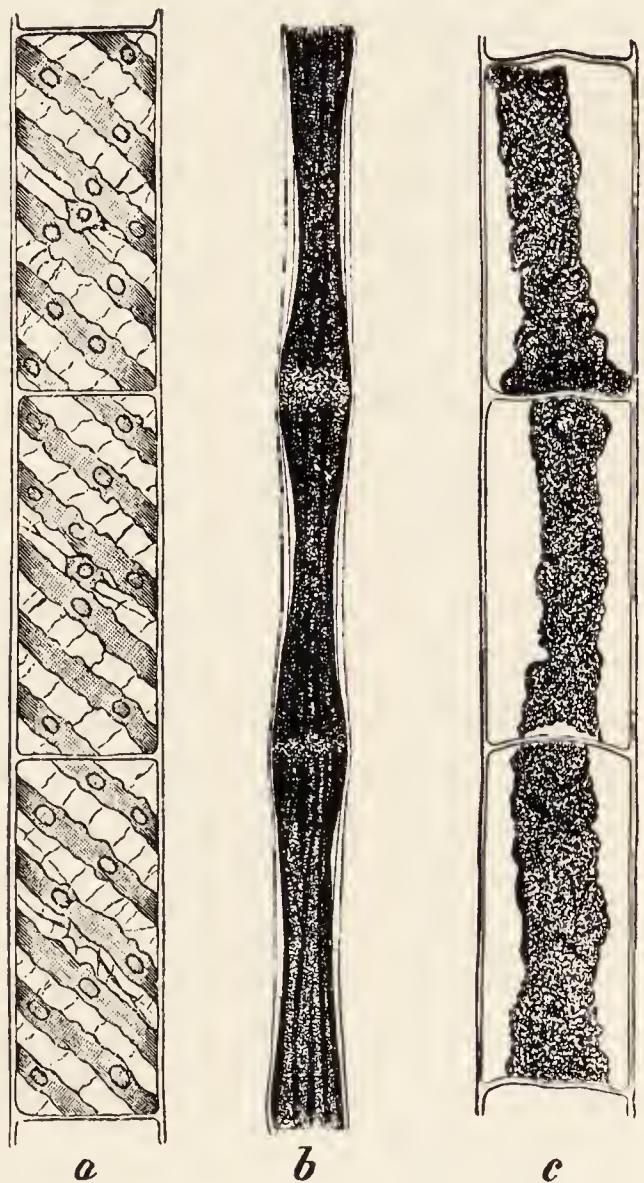


Abb. 63.

Spirogyra, a vor dem Versuch, b gefroren, c aufgetaut (nach H. Molisch).

<sup>1)</sup> Erfrieren und Gefrieren dürfen nicht verwechselt werden. Eine Pflanze, ein Tier kann erfrieren, wenn die niedere Temperatur nicht mehr den Ablauf der Lebensprozesse zuläßt. Diese Temperatur hängt von der Natur der betreffenden Organismen ab und liegt z. B. bei Warmblütern meist weit über dem Nullpunkt, kann aber bei anderen Organismen (Samen, Sporen) weit darunter liegen (—200°). — Gefrieren bedeutet stets Eisbildung.

fanden, daß die Erscheinungen, welche man beim Austrocknen oder bei der Plasmolyse wahrnimmt, dem Bild gleichen, welches durch Erfrieren hervorgebracht wird. H. W. Fischer\*<sup>1)</sup>) kam dann auf Grund eingehender Studien zu dem Schlusse, daß die Schädigung von Tieren und Pflanzen durch Gefrieren in Analogie zu setzen ist zu den teils irreversiblen Zustandsänderungen, welche Gele beim Gefrieren erleiden. Er nimmt an, daß insbesondere die Beziehungen zu den Elektrolyten dadurch nachteilig beeinflusst werden. Läßt man z. B. eine Kartoffelstärkelösung gefrieren und taut sie wieder auf, so geht bei Wiederholung der gesamte Elektrolytgehalt in Lösung, während die Stärke unlöslich wird. Dies hat bei erfrorenen Blättern eine sichtbare Analogie darin, daß der Pflanzenfarbstoff nicht mehr festgehalten wird. In seiner inhaltsreichen Arbeit zeigt H. W. Fischer, daß Zustand und Alter des Protoplasmas beim Erfrieren, also beim Todespunkt, eine ähnliche Rolle spielen, wie sie van Bemmelen bei der Austrocknung von Kolloiden beobachtet hat, daß sie beim Erfrieren optisch inhomogen werden, und daß sich auch ihre Färbbarkeit ändert.

An dieser Stelle sei eines interessanten biologischen Phänomens gedacht. H. Paul\*) weist darauf hin, daß bei den Torfmoosen die Hochmoorsphagna eine weit größere Wasseraufnahmefähigkeit besitzen als die Flachmoorsphagna. So nimmt z. B. *Sphagnum molluscum* fast das 27fache, *Sphagnum platyphyllum* nur das 16fache seines Trockengewichts an Wasser auf. In der gleichen Arbeit finden wir aber auch, daß die Hochmoorsphagna einen weit höheren Säuregehalt als die Flachmoorsphagna besitzen, und daß die ersteren gegen Alkalien, auch Kalk und Salze, viel empfindlicher sind als die letzteren. Daraus scheint mir ohne Zweifel hervorzugehen, daß die Quellung der Hochmoorsphagna infolge des Säuregehalts eine weit stärkere ist als die der Flachmoorsphagna, und daß die Schädigung, welche sie durch Salze usw. erleiden, auf die Änderung der normalen Quellung zurückgeführt werden muß.

Für das normale Funktionieren ist ein normaler, jedem Organismus und jedem Organ eigener Wassergehalt unerläßlich.

Gibt uns der Gesamtwassergehalt eines Organismus ein Bild von dem Wasserbedürfnis desselben, so belehrt uns der Wassergehalt der einzelnen Organe über die Wasserverteilung im Organismus.

Eine klarere Vorstellung gewinnen wir bei Betrachtung der Wasserverteilung im Organismus der Tiere, speziell der Säugetiere. — Ich habe in Tabelle I (s. S. 245) den Wassergehalt verschiedener erwachsener Organe zusammengestellt. Tabelle II (s. S. 246) zeigt die Verteilung des Gesamtwassergehalts (= 100%) auf die verschiedenen Organe. Daneben steht zum Vergleich der Gewichtsanteil, den die betr. Organe im Gesamtgewicht ausmachen. — Die Daten in Tabelle I und II zeigen weitgehende Differenzen (vgl. insbesondere Tabelle II: Haut), für die wohl Alter, Ernährungszustand usw. verantwortlich zu machen sind,

Beim gesunden Tier und Menschen besteht zwischen den einzelnen Organen ein gewisses Quellungsverhältnis, ein dynamisches Gleichgewicht. Die maximalen Verschiebungen der normalen Quellung nach oben und unten wollen wir als Quellungsbreite bezeichnen. Sie ist neben dem Skelett auch für das Blut und den Darm sehr gering, erreicht einen mittleren Wert bei den inneren Organen und steigt zu immer höheren Werten bei Haut, Muskeln, Leber, Milz und Nieren.

Tab. 1. Wassergehalt verschiedener Organe des Menschen in Prozenten<sup>1)</sup>

(nach Albu\*)-Neuberg, Bischoff\*), Halliburton\*), Pribram\*<sup>1)</sup>, Rumpf\*).

	Erwachsener (normal)	Kind (normal) N = Neugeboren 2 M = 2 Monate alt	Erwachsener (pathologisch)
Blut . . . . .	77,9—83	N 85,0	90 u. mehr (Anämie) 75,5—83,9 (Nephritis) 73,2—66,5 (Diabetes)
Fett . . . . .	29,9		
Innere Organe:			
Darm . . . . .	73,3—77	N 83,1 2 M 75,5	
Herz . . . . .	79,2—80,2	N 83,3—93,1 2 M 80,0	79,2—80,4 (Nephritis)
Leber . . . . .	68,3—79,8	N 80,5 2 M 73	68,5—87,3 (Nephritis)
Lunge . . . . .	78—79	N 82,6 2 M 79,4	
Milz . . . . .	75,8—86,1	N 78,4 2 M 77,7	90,6 (Nephritis)
Nieren . . . . .	77—83,7	N 85,7 2 M 81,0	84,8—88,2 (Nephritis)
Knochenskelett	22—34	N 32,3 2 M 32,3	
Muskeln . . . . .	73—75,7	N 81,8 2 M 71,7	
Nerven- substanz:			
Gehirn . . . . .	75—82	N 89,3 2 M 89,0	80,—983,0 (Nephritis)

<sup>1)</sup> Die Zahlen für Haut habe ich weggelassen; sie schwanken bei den verschiedenen Autoren zwischen 31,9 und 73,9, da die einen den Wassergehalt der fettfreien, die anderen den der fetthaltigen Haut angeben.

Tab. II. Wasserverteilung auf die einzelnen Organe in Prozenten  
(Wassergehalt des Gesamtorganismus = 100%)

(nach A. Albu und C. Neuberg\*), Bischoff\*), Engels\*),  
A. W. Volkmann\*).

	Mensch		Hund	
	Verteilung des Gesamt- wassers auf die betr. Organe	Gewicht der Organe in % des Körpergewichts	- Verteilung des Gesamt- wassers auf die betr. Organe	Gewicht der Organe in % des Körper- gewichts
Blut . . . . .	4,7—9	4,9	8,27	27
Fett . . . . .	2,3	Neugeboren 13,5 Mann 18,2 Weib 28,2		
Haut . . . . .	6,6—11,0	Neugeboren 11,3 Mann 6,9 Weib 5,7	11,58	16,11
Innere Organe:				
Darm . . . . .	3,2	Mann 4,1	9,68	8,18
Leber . . . . .	2,8	Weib 5,4	3,86	3,60
Lunge . . . . .	2,4		2,83	2,36
Milz . . . . .	0,4			
Nieren . . . . .	0,6		1,01	0,85
Knochenskelett.	9—12,5	Neugeb. 15,7-17,7 Erwachsen 15,9	9,08	17,39
Muskeln . . . . .	47,74—50,8	Neugeb. 22,9-23,5 Mann 41,8 Weib 35,8	47,74	42,84
Nerven- substan- z:				
Gehirn . . . . .	2,7	} Neug. 12,2-15,8 Mann 2,6 Weib 2,7	1,59	1,37
Rückenmark. . . . .				
Rest . . . . .	11,0			

Dies ergibt sich besonders aus den Versuchen von Engels\*). Er ließ Hunde 4 Tage lang hungern und dursten und bestimmte den Wassergehalt der verschiedenen Organe (Normaltiere). Eine andere Reihe von Hunden erhielt nach der gleichen Vorbehandlung einen Einlauf von durchschnittlich 1160 g physiologischer Kochsalzlösung in die Vena jugularis. Drei Stunden nach Beendigung des Einlaufs wurden die Tiere getötet und der Wassergehalt der Organe bestimmt (Wassertiere).

In Tabelle Seite 247 zeigen A, wieviel Prozente des Einlaufwassers

sich in den einzelnen Organen wiedergefunden hatten, B die Gewichtszunahme der einzelnen Organe in Prozenten ihres Eigengewichts (Unterlagen für die Quellungsbreite).

	A	B
Muskeln . . . . .	67,89	17,1
Haut . . . . .	17,75	11,9
Leber . . . . .	2,96	8,9
Darm . . . . .	2,25	3,0
Lunge . . . . .	1,97	9,0
Blut . . . . .	1,55	2,4
Niere . . . . .	1,41	17,9
Gehirn . . . . .	1,13	8,9
Uterus . . . . .	0,28	10,0
Bei der Verblutung . . . . .	2,82	—
	100,01.	

Da nun die Muskeln beim Hund 42,84%, die Haut 16,11% des Gesamtkörpers ausmachen, so speichern diese Organe bereits in der Norm 47,74% bzw. 11,58% des gesamten Körperwassers auf. Infolge ihrer hohen Quellungsbreite vermögen also, neben den beiden Hauptwasserausscheidungsorganen, der Haut und der Niere, vor allem die Muskeln enorme Wassermengen zu akkumulieren. Sie nahmen in dem Engelsschen Versuch über  $\frac{2}{3}$  des zugeführten Wassers auf.

Die Körpermuskulatur eines erwachsenen Menschen vermag bis zu 2 Liter im Tag zu speichern.

Das hohe Wasserspeicherungsvermögen der Haut und der Muskeln ist hauptsächlich deren Gehalt an Bindegewebe zuzuschreiben (vgl. S. 316).

Es ist daher auch nicht gleichgültig, in welchem Zeitraum eine gewisse Wassermenge aufgenommen wird. E. Starckenstein\*<sup>1)</sup> ließ eine Versuchsperson 3,75 l einmal in wenigen Stunden trinken, das andere Mal auf 16 Stunden verteilt. Im ersteren Falle wurden 104% durch die Niere ausgeschieden: hier waren also die Depots nicht imstande, die Wasserflut aufzunehmen. Im zweiten Falle wurden nur 55% mit dem Harn abgegeben: hier hatte sich das Wasser in die Depots verkrochen. — Wesentlich ist auch der Salzgehalt. Isotonische Lösungen (Kochsalz- oder Ringerlösung) werden fast vollkommen retiniert. Hypotonische (Leitungswasser) und hypertonsche Lösungen hingegen erscheinen in 6—7 Stunden fast vollkommen im Harn.

Wird also dem Organismus Wasser zugeführt, so gibt das Blut wegen seiner geringen Quellungsbreite den Überschuß zuerst an Leber und Milz ab, die dann, wie ein großer Stauweiher mit einem sehr empfindlichen Schleusensystem (Ernst P. Pick), die abgefangene Flüssigkeit an Muskeln sowie Haut verteilen. Teils entledigt es sich desselben in den Drüsen, haupt-

sächlich den Nieren. Dies ist auch der Grund, warum die Zufuhr von physiologischen Salzlösungen nach schweren Blutverlusten (Transfusion) meist nur einen vorübergehenden Erfolg hat. Muskeln und Haut verhalten sich wie ein Reservoir, das Blut wie ein starres Röhrensystem, aus dem ständig unter Zwischenschaltung von Leber und Milz aus einer kleinen Öffnung bei genügendem Druck überschüssiges Wasser abfließt. Zu diesem ganzen sinnreichen Arrangement bedient sich der Organismus der verschiedenen Quellungsbreite der Organkolloide.

Wenn ich vom Blut obiges Bild eines starren Röhrensystems gebrauchte, so ist dies nicht in aller Strenge gültig; eine geringe Quellungsbreite ist auch ihm eigen, wie wir aus der Engelsschen Tabelle sahen, und zwar scheint diese besonders dem Fibrinogen zuzukommen, wie mich folgende Überlegung lehrte. Die dazu erforderlichen Daten entnahm ich E. Abderhaldens Lehrbuch der physiologischen Chemie. Es beträgt bei verschiedenen Tieren der Wassergehalt

im Gesamtblut . . . . .	749—824 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
im Serum . . . . .	902—926 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
der Blutkörperchen . . . . .	604—633 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>

Schon hieraus ergibt sich, daß der Wassergehalt bei Serum durch Vermehrung um 2,6% (vom Minimum), bei den Blutkörperchen bei 5% Steigerung, sein Maximum erreicht. Das Gesamtblut hingegen hat eine Quellungsbreite von 10%. Es muß also noch etwas im Blut sein, das besonders quellungsfähig ist, und das kann nur das Fibrinogen sein.

Vergleichen wir die Maximal- und Minimalgehalte in der Wasserverteilung zwischen Serum, Blutkörperchen und Gesamtblut bei jedem gleichen Versuchstier, so ergibt sich folgendes:

Max. = Maximalwassergehalt unter den verschiedenen Tierarten.

Min. = Minimalwassergehalt unter den verschiedenen Tierarten.

	Serum	Blutkörperchen	Gesamtblut
Katze . . . . .	926 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Max.)	624 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	795 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
Pferd I . . . . .	902 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Min.)	613 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	749 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Min.)
Schaf I . . . . .	917 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	604 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Min.)	821 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
Kaninchen . . . . .	925 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	633 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> (Max.)	817 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>

Bei der betreffenden Katze hatte das Serum den höchsten Wassergehalt unter allen Versuchstieren; die Blutkörperchen haben hier ebenfalls einen großen Wassergehalt, wenn auch nicht den höchsten, der des Gesamtblutes hingegen liegt nur über der Mitte. Bei Pferd I haben Serum und Gesamtblut ein Minimum, während die Blutkörperchen einen niederen, aber keineswegs minimalen Wassergehalt aufweisen. Bei Schaf I erreicht sogar das Gesamtblut nahezu ein Maximum, während die Blutkörperchen ein Minimum zeigen und das Serum einen Wassergehalt von etwas über der Mitte besitzt. Beim Kaninchen finden wir schließlich in allen Teilen einen



hohen Wassergehalt. — Auch hieraus ergibt sich, daß noch ein Stoff von großer Quellungsbreite, nämlich das Fibrinogen im Gesamtblut enthalten ist. Wir erkennen ferner, daß das Blut in seinen Elementen ebenfalls eine gewisse Elastizität zum Ausgleich von Wasserschwankungen besitzt, der sich, je nachdem es sich um Wasseraufnahme oder -entziehung, um Quellung oder Entquellung handelt, in einer Remanenz des Wasserreichtums oder der Wasserarmut in den verschiedenen Blutelementen kundgibt. Es ergeben sich für die Blutelemente bzw. das Gesamtblut folgende Quellungsbreiten: Fibrin > Gesamtblut > Blutkörperchen > Serum.

Aus alledem ersehen wir, daß die günstigsten Bedingungen für das normale Funktionieren eines Organs und für die optimalen Lebensbedingungen des Gesamtorganismus ein bestimmter Wassergehalt ist, der nur mäßig auf und ab flutet, eine bestimmte Quellungsbreite innerhalb der normalen Quellbarkeit.

Wodurch nun ist der Wassergehalt, die Quellung eines Organs bedingt? Zweifellos kommt jedem Organkolloid als solchem eine bestimmte Quellbarkeit und Quellungsbreite zu. Wir können a priori annehmen, daß die Kolloide des Muskels stärker quellbar sind als die der Epidermis. Auch die Struktur der betr. Kolloide spielt sicherlich eine Rolle. Mit Recht betont W. Pfeffer<sup>2)</sup>, daß scharf zu unterscheiden sei zwischen dem Quellungswasser, welches durch die Hydrophilie der quellungsfähigen Substanz angezogen, und dem Imbibitionswasser, welches in den kapillaren Spalten aufgesaugt wird, wie in einem Schwamm<sup>1)</sup>.

Neben den Faktoren der Quellung, welche den betreffenden Organkolloiden eigen sind, kommen aber noch solche hinzu, die ihnen von außen aufgeprägt werden. Alles was wir heute wissen, spricht dafür, daß die Norm, d. h. der Zustand der optimalen Lebensbedingungen, in einer mäßigen Entfernung vom isoelektrischen Punkt der Organkolloide liegt (F. Boas<sup>\*</sup>). Der isoelektrische Punkt bedeutet ein Minimum der Zelleistung, er fällt zusammen mit einem Minimum der Quellung und Ladung, erhöhter Ausflockbarkeit usw. usw. Er liegt für die Organkolloide etwa zwischen  $\text{pH} = 4,5\text{—}5,5$  und wird durch die Salze und Stoffwechselprodukte der Neutralität, d. h. dem  $\text{pH} = 7$  mehr oder weniger genähert und damit zugleich zu erhöhter Wasseraufnahme befähigt<sup>2)</sup>.

Der natürliche Gehalt an Salzen sowie die Dissimilationsprodukte, insbesondere die Säuren, sind bestimmend für die Quellung eines Gewebes. Säurebildung in einem Organ (z. B. Kohlensäure oder Milchsäure im arbeitenden Muskel; Kohlensäure in den Blutkörperchen) erhöht dessen Quellung.

<sup>1)</sup> W. Pfeffer spricht allerdings von „molekularem“ Imbibitionswasser (oder Adhäsionswasser) und „capillarem“ Imbibitionswasser, doch meint er damit wohl dasselbe, wie das, was ich oben gesagt habe.

<sup>2)</sup> Sehr ausführliche zahlenmäßige Angaben über den Einfluß des pH auf die Quellung von Organen und Organbestandteilen finden sich bei F. Haffner (in Heffter und Heubner, Handb. d. experiment. Pharmakologie, Bd. III, 1. Hälfte, S. 133—213).

Wenn wir in einem Organ die Kalisalze überwiegen sehen, im anderen die Natronsalze, ja wenn wir eine Salzanhäufung in bestimmten Teilen einer Zelle finden, so dürfen wir ohne weiteres daraus schließen, daß auch der Wassergehalt hiervon abhängig ist. Ca-Salze entwässern (E. Widmark\*) und wirken nach R. Chiari und Januschke exsudationshemmend, Kalisalze vermehren oft die Quellung, in anderen Fällen aber, z. B. im Blut, vermindern sie die Wasserbindung.

Bei großen Wasserverlusten (Cholera, Säuglingsdiarrhöen) finden wir im Harn Vermehrung der Kalisalze und Phosphate. Daraus ist zu schließen, daß der Muskel Na-Salze mit K-Salzen vertauscht und gleichzeitig Wasser abgibt. Nach E. Přibram\*<sup>2)</sup> geschieht dies, um lebenswichtigere Organe, besonders das Gehirn, vor Wasserverlust zu schützen.

Aber nicht nur Elektrolyte haben Einfluß auf die Quellung. Durch K. Scheer\*<sup>2)</sup> wissen wir z. B., daß das Ausscheidungsprodukt der Thymusdrüse die Quellung von Gelatine und Kalbsmuskel stark erhöht (vgl. S. 255), während der Mangel an Vitamin B nach Glanzmann\*) eine Entquellung der Zellkolloide bedingt.

Der Organismus braucht aber keineswegs auf jede Änderung des pH oder sonstiger Quellungsänderungen, wie sie der normale Stoffwechsel mit sich bringt, mit Wasserabgabe oder -retention zu antworten. Er besitzt vielmehr bereits in der Verschiedenheit des Wasseraufnahmevermögens verschiedener Gewebe ein Puffersystem, das kleinere Stöße aufnimmt. Dies beruht auf dem von H. Schade\*<sup>13)</sup> aufgefundenen Antagonismus zwischen Zelle und Bindegewebe, wie ihn nachfolgende Tabelle erläutert:

	Milieuverschiebung in der Richtung			
	zum Sauren	zum Alkalischen	zur Hypertonie	zur Hypotonie
Bindegewebe	Entquellung	Quellung	Quellung	Entquellung
Zelle	Quellung	Entquellung	Entquellung	Quellung

Über den ganzen Wasserhaushalt wacht das Zwischenhirn, welches Ernst P. Pick als das „Wasserzentrum“ bezeichnet. Es sorgt dafür, daß dem Blut nicht zu viel Wasser entzogen wird, indem es die anderen Depots öffnet: es dürfte auch Einfluß haben auf unser Durstgefühl. In welcher Weise diese Regelung erfolgt, läßt sich allerdings noch nicht übersehen, ebensowenig wie der kolloidchemische Einfluß des Hirnanhangs (der Hypophyse), welche nach E. P. Pick das Zwischenhirn dämpft, wenn es unter krankhaften Verhältnissen zu viel Wasser frei läßt (vgl. auch das Kapitel Balneologie).

### Pathologie der Wasserverteilung.

Unter pathologischen Umständen kann der Wassergehalt ganz andere Werte annehmen als in der Norm. So steigt der des Blutes bei schweren Anämien auf 90% und mehr, während er bei Diabetes von 73,2 bis auf

66,5% sinken kann (vgl. S. 245): bei Diabetes insipidus können bei Befriedigung des Durstgefühls bis zu 20 und mehr Liter Harn täglich entleert werden. — Auch andere Organe können unter pathologischen Verhältnissen abnorme Quellung zeigen (vgl. letzte Rubrik in Tab. I, S. 245).

Im Fieber gehen mit dem intensiven Stoffwechsel unter Bildung kristalloider Produkte Quellungsänderungen (Durst, Trockenheit der Haut) einher, deren intimere Kenntnis noch aussteht.

Im ganzen sind die Fälle weniger studiert, bei denen die Quellung eines Organs unter die Norm sinkt. Durch Injektion von Protoplasmagiften (manche Schwermetallsalze, starke Säuren) kann eine Koagulation des Organeiweißes hervorgerufen werden, wodurch die Quellbarkeit mehr oder minder aufgehoben wird. Den allgemeinsten Einfluß auf die Wasserverteilung hat die aktuelle Reaktion der Gewebe und des Blutes. Allgemein kann man sagen, daß Alkalose mit einer Wasserretention, Azidose mit einer Entquellung verknüpft sind.

Am häufigsten von allen Störungen des Wasserhaushaltes begegnen wir dem Ödem.

### Das Ödem.

Unter Ödem versteht man eine anormale Flüssigkeitsansammlung in einem Gewebe oder einer Gewebsspalte.

Wir wissen, daß bei Herzkrankheiten, bei Kreislaufstörungen, bei Nierenkrankheiten, bei manchen Stoffwechselanomalien (Hungerödem) u. a. große Körpergebiete, insbesondere die Extremitäten schwellen, ödematös werden. Ferner sei erinnert an das lokale Ödem, welches bei einer Entzündung (z. B. einem Furunkel), einem Insektenstich oder der Injektion einer reizenden Substanz (z. B. Diphtherietoxin) entsteht. Das geschwollene Gewebe hat seine Elastizität verloren. Während normales Gewebe auf Fingerdruck sofort seine ursprüngliche Form wieder annimmt, hinterläßt ödematöses Gewebe noch längere Zeit den Eindruck.

Bis vor rund 20 Jahren war die verbreitetste Ansicht die, daß ein Ödem sich bilde, wenn infolge venöser Stauung die Differenz zwischen arteriellem und venösem Druck allgemein oder lokal erhöht und die Widerstandsfähigkeit der Gefäßwände herabgesetzt ist (Jul. Cohnheim, 1877).

Eine grundlegende Wandlung in der Betrachtung des Ödems und aller einschlägigen Fragen haben die Untersuchungen des Amerikaners Martin H. Fischer\*) (seit 1907) gebracht, der die Ursache des Ödems nicht in die Gefäße, sondern in die Gewebe selbst verlegt, indem er dem ödematösen Gewebe eine erhöhte Quellbarkeit zuschreibt.

M. H. Fischers Ansichten stießen auf lebhaften Widerspruch und gaben Veranlassung zu experimentellen Untersuchungen und wissenschaftlichen Diskussionen, wie selten eine biologische Theorie. Wenn man heute auch zugeben muß, daß M. H. Fischers Schlüsse zu weitgehend waren, so darf doch nicht geleugnet werden, daß er eine Arbeitshypothese aufgestellt hat, die ungemein fruchtbar wurde.

Das wichtigste Experiment M. H. Fischers war das folgende: er band das Hinterbein eines Frosches derart ab, daß keine Blutzirkulation mehr darin stattfand; setzte er nun das Tier in Wasser, derart, daß die Beine bedeckt waren, so schwoll das abgebundene Bein an und konnte binnen 2—3 Tagen das Doppelte bis Dreifache des ursprünglichen Gewichts erreichen. Hielt man das Tier in einem trockenen Gefäß, so trocknete das Bein vollkommen ein, schnitt man das abgebundene Bein ab und brachte es in Wasser, so schwoll es. Der Blutdruck oder die vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßwände können somit keine Rolle bei dieser Ödembildung spielen, vielmehr sind es lediglich die Gewebe, welche unter den geschilderten Umständen stärker quellen. — In ähnlicher Weise glaubte M. H. Fischer auch die Ursache der Ödembildung an Kaninchen-Nieren und -Lebern sowie an Lungen von Schafen zeigen zu können. Diese schwollen nicht nur ödematös, wenn die Vene abgebunden wurde, sondern auch, wenn um die Arterie eine Ligatur gelegt war. Von einer Erhöhung des Blutdruckes infolge Stauung konnte also unter diesen Umständen keine Rede sein. — Ja, jeder tote Körper oder Körperteil, in dem gar kein Blutdruck mehr herrscht, schwillt an, wenn man ihn in Wasser legt.

M. H. Fischer fragte sich nun: Welche Veränderung der Gewebe veranlaßt die Schwellung, und kam zu folgenden Schlüssen: Säuren, ebenso wie Alkalien, erhöhen die Quellbarkeit von Gelatine und Fibrin. Da Ödemflüssigkeit saure Reaktion gegen Phenolphthalein zeigt, da von Hoppe-Seyler organische Säuren wie Milchsäure, Buttersäure u. a. darin nachgewiesen wurden, da nach Fr. Araki und H. Zillessen jeder Sauerstoffmangel eine extreme Säureproduktion zur Folge hat, so muß Anhäufung von Säure die Ursache der Gewebequellung sein. Nun liegt Sauerstoffmangel in zahlreichen Fällen vor, in denen Ödembildung beobachtet wird: bei Kreislaufstörungen, Insuffizienz der Herztätigkeit, bei schwerer Anämie, bei gewissen Kachexien, bei Verhungern, Skorbut, bei manchen Vergiftungen (durch Metalle, Arsen u. a.). Auch bei Nephritis nimmt man Störung der oxydativen Prozesse durch zurückgehaltene giftige Stoffe an. — Bekannt ist ferner das Totenödem und das gedunsene Aussehen der Wasserleiche.

Wenn nun, schloß M. H. Fischer weiter, die Säurequellung von Gelatine und Fibrin durch gewisse Elektrolyte herabgesetzt wird (vgl. S. 74 u. 75), so müssen diese Salze auch dem Ödem entgegenwirken. In der Tat verminderte Zusatz von Neutralsalzen die Quellung des amputierten Froschbeines, und zwar in derselben Reihenfolge, in der die betr. Kationen und Anionen auch quellungsmindernd auf Fibrin wirkten. Nichtelektrolyte hingegen hatten keinen Einfluß. — Durch diese Befunde glaubte M. H. Fischer seine Säuretheorie des Ödems bestätigt.

Die Fischersche Ödemtheorie wird heute nicht mehr anerkannt. — Die Versuchsergebnisse am Froschbein dürften sich damit erklären, daß die lebende Froschhaut von außen nach innen undurchlässig für Wasser

ist, während sie beim Absterben durchlässig wird. Eine Erhöhung der H-Ionenkonzentration in lebendem ödematösen Gewebe konnte nicht nachgewiesen werden (Schade und seine Mitarbeiter), auch wäre bei Säureanhäufung die Wasserverteilung in den Gewebselementen eine andere, als sie bei Ödem in Wahrheit beobachtet wird (Marchand\*), Klemensiewicz\*), Schade\*<sup>7)</sup>, Lubarsch\*). —

Ähnlich wie Martin H. Fischer schreiben auch Beckmann, G. Heinrich Fischer\*) und A. Fodor, W. Frey\*), W. Hülse\*), Munk\*) u. a. der Gewebequellung den Hauptanteil an der Ödembildung zu. — G. H. Fischer und Fodor erkennen auch die Möglichkeit einer „Säurequellung“ an, während die meisten Forscher nicht mehr die lokale Säureanhäufung als die Ursache ansehen wollen. Gerade in diesem Punkte gehen die Ansichten weit auseinander. —

Von den meisten Theoretikern wird die Tatsache übersehen, daß sich in den Gewebemaschen freie Flüssigkeit findet. Die Entstehung dieser Flüssigkeit erklären G. H. Fischer und Fodor durch die entquellende Wirkung des Kochsalzes, für welches das ödematöse Gewebe eine besondere Affinität hat.

A. Ellinger\*), P. Heymann und Klein knüpfen an die alten Tierversuche von Starling\*) an. Durchspülte dieser die Gefäße eines eben amputierten Beines mit physiologischer Kochsalzlösung, so bildete sich ein Ödem, das durch Durchspülung mit defibriniertem Blut wieder rückgängig gemacht werden konnte. — Ellinger und seine Mitarbeiter schließen daraus, daß ein Quellungsgleichgewicht zwischen den Kolloiden des Blutes und denen der Gewebe besteht und daß eine Verminderung im Kolloidgehalt des Blutes, eine „Verwässerung“ desselben, ein Ödem verursache.

H. Schade\*<sup>19)</sup> unterscheidet: 1. Quellungsödeme, bei denen das Bindegewebe infolge erhöhter Alkaleszenz quillt (mit zunehmender Azidität schrumpft es). — Nach Schade\*) und Menschel bedingen auch Kochsalz und Jodalkalien eine erhöhte Quellung von Bindegewebe. — 2. Stauungsödeme, verursacht durch venöse Stauung, also durch erhöhten Druck im venösen Kapillarsystem. — 3. Entzündungsödeme, bedingt durch osmotische Wasseranziehung (vgl. Entzündung S. 257). — Eine besondere Kategorie bilden 4. die Ödeme infolge Erkrankung der Nieren. Bei ihnen findet man häufig, daß der Quellungsdruck des Blutplasmas herabgesetzt ist, d. h. daß sich durch Ultrafilter bei einem niederen Druck wäßrige Lösung abpressen läßt (nach Schade bei 1,10—1,98 Hg statt der Norm von 2,5 Hg). Ist nun dazu noch die Niere funktionsuntüchtig, so tritt die proteinfreie Lösung des Blutes in die Gewebe, statt von der Niere abfiltriert zu werden.

Die besondere Disposition zur Gewebequellung erkannte auch Volhard an. Er legte aber besonderen Wert auf die Schädigung der Kapillaren. Die abnorme Wassersucht der Gewebe bezeichnet er als „Ödembereitschaft“. Diese führt zu einer Schädigung der Kapillarendothelien, welche sich in vermehrter Durchlässigkeit und verminderter Aufsaugefähigkeit ausdrückt. Volhard weist vor allem auf die großen Flüssigkeits-

mengen, die sich bei Ödem in den Maschen und Spalträumen der Gewebe finden, die nicht aufgesaugt und nicht weggeführt werden. Eine Möglichkeit der Kapillarwandschädigung sieht er in einer abnormen Säuerung oder Subalkaleszenz der Gewebe und Kapillarwandzellen.

Wir haben bisher nur von der Flüssigkeitsspeicherung beim Ödem gesprochen. Die Forschungen des letzten Jahrzehnts haben jedoch gezeigt, daß charakteristisch für das Ödem auch ein erhöhter Natriumgehalt (in Form von Chlornatrium, Bikarbonat bzw. Dinatriumphosphat) der Ödemflüssigkeit und des Serums ist. — Es ist anzunehmen, daß das Gewebe des Ödembereiten, ebenso wie sein Blutplasma, ein erhöhtes Bindungsvermögen für Na-Salze besitzt (Hans Eppinger), daß die Proteine des Gewebes bzw. das Plasma Komplexverbindungen mit Na-Salzen eingehen und dadurch ein erhöhtes Wasserbindungsvermögen erlangen. Eine Hauptrolle bei der Therapie des Ödems spielt daher heute die kochsalz- und wasserarme Kost.

H. Schade\*) und H. Menschel treffen wohl das Richtige, wenn sie von einer „physiologischen Quellungseinstellung“ oder wie ich lieber sagen möchte, von einem „Quellungsgleichgewicht“ sprechen. Wird dieses normale Quellungsgleichgewicht durch irgendeine Ursache verschoben (durch Säurebildung im Gewebe, Alkaleszenz des Bindegewebes, erhöhtes Bindungsvermögen für Na-Salze, venöse Stauung oder sonstwie), so bildet sich ein Ödem.

Unklar bleibt jedoch, welches die primäre Ursache für die Gewebe- bzw. Kapillarschädigung ist. Man muß wohl annehmen, daß dafür toxische Momente vorliegen; bei unzureichender Funktion der Niere sind sie in den zurückgehaltenen Stoffwechselprodukten zu suchen.

Als ein typisches lokales Ödem sieht M. H. Fischer das Glaukom an. Dies ist eine Stoffwechselerkrankung des Auges<sup>1)</sup>, deren charakteristischstes Symptom hochgradige Drucksteigerung und dadurch bedingte Härte des Augapfels sind. Die heftigen Schmerzen bei Anfällen, die Regenbogenfarbenerscheinungen und die Verminderung des Sehvermögens sind Folgeerscheinungen der Drucksteigerung. — Als ein Ödem kann ich es jedoch nicht betrachten, denn die Flüssigkeit wird nicht, wie es bei Quellung der Fall wäre, zurückgehalten, sondern fließt bei Öffnung der Abflußkanäle (durch Operation oder Pilocarpin) regelmäßig ab.

Ein ganz besonderes Interesse beansprucht die Nervensubstanz. Durch Reichardt wurde die Aufmerksamkeit auf eine Krankheitserscheinung gelenkt, die zuweilen bei Dementia praecox auftritt und durch plötzlichen Tod charakterisiert ist. Er fand bei solchen Gehirnen eine Volumen- und Gewichtsvermehrung, ohne daß sonstige makro- oder mikroskopische Veränderungen zu erkennen waren. Diesen Zustand nannte er Hirnschwellung, zum Unterschied von Hirnödem, bei welchem eine Zunahme von

<sup>1)</sup> Untersuchungen von K. Heesch haben übrigens ergeben, daß der Glaskörper des Auges keineswegs eine strukturlose Masse ist, sondern, daß er sich ultramikroskopisch als ein Netzwerk äußerst feiner Fäden erweist.

aus dem Blut transsudierter Flüssigkeit wahrzunehmen ist; bei der Hirn-  
schwellung ist hingegen das Gehirn trocken, fest und klebrig. — Diese Be-  
obachtung Reichardts fiel etwa in die Zeit, als Fischer seine Theorie  
entwickelte, und es lag nahe, sie darauf anzuwenden. J. Bauer\*), sowie  
Bauer\*) und Ames prüften normale Gehirn- und Rückenmarkscheiben und  
fanden, daß nur bei  $\frac{1}{1000}$  n zuweilen eine Quellung in Säuren zu beobachten  
ist, während bei höheren Säurekonzentrationen (auch Kohlensäure) stets  
Entquellung eintritt. Sie lehnen deshalb die Säuretheorie Fischers ab.

Im Gegensatz zu J. Bauer findet Fischer bei seinen Versuchen (mit  
Hooker), daß sich Nervengewebe analog wie Fibrin und andere Gewebe  
gegen Säuren und Salze verhält. Den Widerspruch mit Bauer erklärt er dahin,  
daß Bauer Material wählte, welches bereits 6—24 Stunden tot war. Durch  
die postmortale Säurebildung sei die optimale Säurekonzentration für die  
Quellung bereits überschritten gewesen.

#### Avitaminose und Status thymo-lymphaticus.

Bei Fehlen des Vitamins B in der Nahrung treten Zustände auf, die  
charakterisiert sind durch geschrumpftes, wasserarmes Gewebe, Atrophie  
der Organe, Hypertrophie der Nebennieren, Atrophie der Thymusdrüse.  
Die entgegengesetzten Erscheinungen beobachtet man bei Hypertrophie  
der Thymusdrüse: Das Gewebe der betr. Personen ist schwammig gequollen  
(pastös); die Hypertrophie des Herzens dürfte ebenfalls als eine übermäßige  
Quellung der Zellen anzusprechen sein. Diesen Zustand bezeichnet man als  
Status thymo-lymphaticus. K. Scheer\*<sup>2)</sup> schreibt diesen Zustand  
einem Überangebot an Vitamin B zu, das eine Quellung der Organkolloide  
hervorrufft (vgl. S. 250 und 297), während die Avitaminose auf die gegen-  
teilige Ursache zurückzuführen sei.

#### Trübe Schwellung.

Bei Menschen und Tieren, die an akuten Infektionskrankheiten ge-  
storben sind, weisen Leber, Milz, Niere, zuweilen auch die Muskeln  
eigentümliche Veränderungen auf. Die betr. Organe sehen zuweilen  
weißlich, wie gekocht, aus; mikroskopisch erkennt man eine Vergrößerung  
der Zellen, die mehr oder weniger trüb erscheinen und körnige Einlage-  
rungen enthalten. — Bereits H. J. Hamburger hatte beobachtet, daß  
Parenchymzellen, die in einem säurehaltigen Serum gelegen hatten, das  
Aussehen der trüben Schwellung annahmen. M. H. Fischer hat sich sehr  
eingehend mit dieser Frage befaßt. Er erzeugte trübe Schwellung an Lebern  
und Nieren von Kaninchen, indem er sie in destilliertes Wasser oder ver-  
dünnte Säuren legte. Durch Zusatz verschiedener Salze verzögerte bzw.  
beschleunigte er die Entwicklung der trüben Schwellung.

M. H. Fischer nimmt an, daß die Schwellung durch Säureproduktion  
in dem geschädigten Gewebe bedingt sei; die Trübung sei eine Ausfällung  
von Proteinen, ähnlich der von Kasein durch Säuren. Entstehen und Ver-

schwinden der Granula in den Parenchymzellen bei vermehrtem Säurezusatz erfolge ganz wie die Präzipitation und Wiederauflösung von Kasein bei Erhöhung der Säurekonzentration.

Hierzu muß bemerkt werden, daß Infusion von Salzlösungen, welche kleine Abänderungen in dem Verhältnis der Elektrolyte aufweisen (Weglassen von KCl und  $\text{CaCl}_2$ ), bereits Trübung der Nierenepithelien und des Herzmuskels bewirken können. Somit ist die Frage der trüben Schwellung noch nicht zweifellos geklärt.

### Die Entzündung.

Sie ist die lokale Reaktion des Körpers auf eine lokale Gewebeschädigung oder noch schärfer „die Summe aller lokalen Reaktionen des Gefäß- und Stützgewebeapparates auf lokale Gewebeschädigungen“ (Bernhard Fischer\*).

Man beobachtet zunächst eine Rötung des Gewebes, der eine Schwellung folgt; beide breiten sich aus; damit ist ein Gefühl der Hitze und des Schmerzes verbunden. Häufig folgt Eiterbildung (Abszeß); die Eiterentleerung ist alsdann meist der Beginn der Heilung. — Die physiko-chemische Aufklärung des Entzündungsproblems verdanken wir vor allem Schade\*) und seinen Mitarbeitern Neukirch und Halpert (ausführlichere Darstellung und Literatur bei Schade, Physikalische Chemie in der inneren Medizin).

Die Entzündung wird ausgelöst durch eine chemische oder bakterielle Schädigung des Gewebes. Die Kapillaren erweitern sich, Leukozyten, vielleicht infolge Herabsetzung der Oberflächenspannung, kleben an der Gefäßwand und wandern infolge Chemotaxis (vgl. S. 327 u. ff.) durch sie hindurch zum Entzündungsherd.

Während das gesunde Gewebe für das Blutplasma undurchlässig ist, gestattet das entzündete Gewebe einen selektiven Durchtritt von Plasmabestandteilen.

A. Oswald\*) fand, daß die Häufigkeit des Durchtritts in nachstehender Reihenfolge vor sich geht:

Albumin  $\text{>}$  Globulin (Euglobulin  $\text{>}$  Pseudoglobulin)  $\text{>}$  Fibrinogen.

Sie geschieht also in der umgekehrten Reihenfolge, wie die Aussalzbarkeit durch Salze und wie die Viskosität der betr. Lösungen. Je weniger viskös ein Plasmabestandteil ist, desto leichter tritt er durch entzündetes Gewebe. Man kann in einem Erguß nur Albumin finden, aber niemals Fibrinogen, ohne daß auch gleichzeitig Albumin und Globulin darin wären. — Im akuten Stadium finden sich im allgemeinen alle Eiweißarten im Erguß, während mit der Dauer der Entzündung erst Fibrinogen, dann Globuline abnehmen.

Die normale Wand der Kapillaren verhält sich offenbar wie ein dichtes Ultrafilter, das durch den Entzündungsprozeß leichter durchlässig wird.



Einhergehend mit den geschilderten Veränderungen und wahrscheinlich sie bedingend verläuft eine Kolloidänderung (Eden), eine Zell- und Molekelzertrümmerung, vermutlich verursacht durch die autolytischen Fermente der Leukozyten. Aus den grobdispersen Kolloiden der Gewebe und des Plasmas entstehen molekular- und ionendisperse Stoffe, welche den osmotischen Druck steigern. Während die normale Gefrierpunktsniedrigung  $0,55—0,58^{\circ}$  beträgt, konnte Schade\*<sup>9)</sup> an Eiter  $0,6—0,8^{\circ}$ , ja bis  $1,4^{\circ}$  messen. Die Erhöhung des osmotischen Druckes ist am Entzündungsherd sicher noch viel bedeutender, als die Messungen erkennen lassen; doch wird durch den Zu- und Abstrom von Flüssigkeit, sowie durch Diffusion ein gewisser Ausgleich geschaffen. — Nun haben die bei der Aufspaltung kolloider Gebilde hier entstehenden Stoffwechselprodukte sauren Charakter. Während der normale Gewebesafte ein  $p_H = 7,4—7,15$  besitzt, mißt man an serösen Exsudaten  $p_H = 7,15—6,9$ , bei chronisch eitrigem Exsudaten  $6,9—6,6$  und

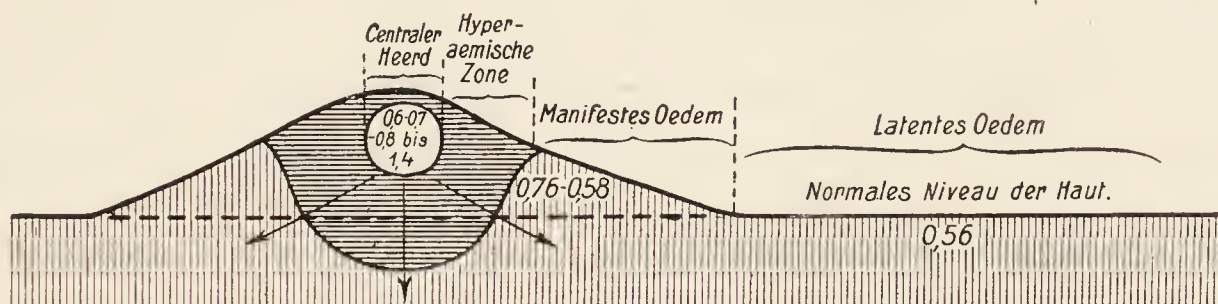


Abb. 64.

Schema eines Abszesses (nach Schade). Die Zahlen bezeichnen die entsprechenden Gefrierpunktsniedrigungen.

an akutem Abszeßer gar ein  $p_H$  von  $6,4—6,0$ ; er gibt mit Neutralrot deutlich saure Reaktion. — Bei Gelenkexsudaten auf infektiöser Basis fanden Boots\*) und Cullen ein  $p_H = 6,63—6,14$ . — Säuerung des Gewebes verbunden mit erhöhtem osmotischem Druck müssen eine Schwellung zur Folge haben; so erklärt sich die Entstehung des Ödems rings um den Entzündungsherd (vgl. das Schema nach Schade). — Die leichter diffusibeln Stoffe breiten sich aus, so daß sich elastometrisch noch ein latentes Ödem nachweisen ließ in Gebieten, in denen eine ödematöse Schwellung nicht mehr sichtbar war. Solches Gewebe rings um einen großen Abszeß ist dadurch charakterisiert, daß eine durch Fingerdruck erzeugte Delle, im Gegensatz zu normalem Gewebe, nicht wieder sofort verschwindet.

Die Schwellung bedingt eine Kompression der Gefäße, die Ernährung des Entzündungsgebietes leidet, es tritt ein Absterben (Nekrose) des Gewebes ein. — Freiwillige Öffnung oder ein Einschnitt beendet diesen Circulus vitiosus.

Scheinbar ganz anders verläuft der sog. kalte Abszeß, welchen wir z. B. bei vereiternden Drüsen (Tuberkulose) beobachten. Hier sind alle Erscheinungen weit weniger stürmisch, kein weitausgreifendes Ödem, keine oder nur sehr geringe Schmerzen usw. Schade sieht den Unterschied in

der Hauptsache im Zeitfaktor, im langsamen chronischen Verlauf; dadurch könne die Regulation aller Vorgänge, die Säurebildung, die Erhöhung des osmotischen Druckes usw., ausgeglichen werden.

Zur Herabsetzung der anormalen Gewebequellung bei Entzündungen hat das Ca<sup>++</sup> in verschiedenen Formen Eingang in die Therapie gefunden; z. B. bei Exsudationen, bei Vergiftungen, die mit heftiger lokaler Gewebeschwellung verbunden sind (Diphtherietoxin, Senföl, Jod). — Die Verarmung des Organismus bei Ca-armer Ernährung, z. B. mit Hafer, hat entzündliche Affektionen zur Folge, sowie Fieber, die durch Ca-reiche Kost (Grünfutter bei Kaninchen) wieder behoben werden kann.

### Salzverteilung.

Ebenso wie der Wassergehalt eines normalen Organs ein relativ konstanter ist und durch Zustandsänderungen der Organkolloide reversible Änderung erfahren kann, ebenso gilt dies auch für den Salzgehalt.

Der normale Quellungs- und Dispersitätszustand, den H. Schade\*<sup>17)</sup> als „Eukolloidität“ bezeichnet, erfordert ein Verhältnis Na : K : Ca = 100 : 2 : 2 Molekeln. Dies ist jedoch nur eine Annäherungszahl für das Blut. Gehen wir zu den einzelnen Blutbestandteilen oder gar anderen Organen über, so finden wir wieder andere Verhältnisse, die bereits mit dem Lebensalter schwanken und für die uns die Norm bei gesunden Individuen fehlt.

Wir wissen, daß der Muskel, die Leber, die Blutkörperchen, das Gehirn reichlich Kalisalze enthalten, daß im Blutserum, der Milz die Natronsalze überwiegen.

Beim Menschen beträgt der NaCl-Gehalt in den Muskeln 0,743<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, in Lungen, Nieren und Haut 2,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. — Wasser- und Kochsalzgehalt gehen also nicht parallel. — Die Haut ist ein Speicherungsorgan für Kochsalz.

Aber auch je nach der Tierart variieren die Salzgehalte in weiten Grenzen. So enthält z. B. die Asche von

Ochsenblut . . . . .	7,4 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> K <sub>2</sub> O
Kälberblut . . . . .	11,2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> K <sub>2</sub> O
Schafsblut . . . . .	7,1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> K <sub>2</sub> O
Schweineblut . . . . .	20,4 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> K <sub>2</sub> O
Hühnerblut . . . . .	18,4 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> K <sub>2</sub> O.

Was vom Tier gesagt ist, gilt ähnlich auch für die Pflanze. Auch hier sind die Salzgehalte nach Organ und Gattung ungemein abweichend, ohne das wir irgendwelche Unterlagen für den inneren Zusammenhang besitzen. Als Beispiel mag nur erwähnt werden, daß die Asche von Weizenmehl 0,76% Na<sub>2</sub>O, die von Buchweizenmehl 5,87% Na<sub>2</sub>O enthält.

Wie schon erwähnt, ist der jeweilige Elektrolytgehalt mitbestimmend für den Quellungszustand eines jeden Organs, doch gibt es bis jetzt nur Ansätze zur Klärung des Problems. Diese verdanken wir besonders den Klinikern, welche Studien über Wasseraufnahme und Ausscheidung, sowie

über die Retention der Salze und ihre Abgabe unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen angestellt haben (Falta\*), Volhard).

Kochsalzreiche Kost führt zu einer Wasseraufnahme der Gewebe und umgekehrt kann man durch salzarme Kost eine Abnahme von Ödemen bewirken. Die entgegengesetzte Wirkung, nämlich Entwässerung des Organismus, bewirken Kalzium-, Magnesium- und unerwarteterweise auch Kaliumsalze.

Aus dem Verdauungstraktus gelangt die Salzlösung in das Blut und bewirkt hier zunächst eine Verdünnung. Dabei verteilt sich das Wasser im Verhältnis der Quellungsbreite unter den Blutbestandteilen (vgl. S. 248 u. 249). Die Hauptflüssigkeitsmenge wird von dem Fibrin aufgenommen, wie W. Falta\*) beweisen konnte, ein weit geringerer Anteil von den Blutkörperchen, während ein relativ nur geringer Rest auf das Serum entfällt. — Steigt der Fibringehalt des Blutes z. B. bei reichlicher Fleischkost oder in noch weit höherem Maße bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei kruppöser Pneumonie, so erfolgt auch eine erhöhte Kochsalzspeicherung im Blut, die in einer verminderten Chlorausscheidung im Harn zum Ausdruck kommt. — Auch bei den meisten Ödemformen finden sich eine Erhöhung des Fibringehaltes im Blut und damit eine erhöhte Retention von Kochsalz und Wasser.

Im umgekehrten Sinn, nämlich entquellend auf das Blut, und hier wieder in erster Linie auf das Fibrin, wirken Kalzium-, Magnesium- und Kaliumsalze.

Zwischen Blut und Gewebe stellt sich nun ein weiteres dynamisches Gleichgewicht her in bezug auf Verteilung der Salzlösung. Das Bindegewebe fungiert hierbei als Durchgangsstation zwischen Blut und Zelle.

Wird Kochsalz dem Körper zugeführt, unter Beschränkung der Wasseraufnahme, so hat das Gewebe Gelegenheit, Kochsalz aus dem Blut aufzunehmen. Findet hingegen die Kochsalzaufnahme unter gleichzeitig reichlichem Wassergenuß statt, so ist das Kochsalz im Harn ausgespült, ehe es in den Geweben Aufnahme findet (Nonnenbruch).

Durch Schwitzen läßt sich eine Verarmung der Gewebe an Salzen erzielen. Man sollte nun glauben, daß durch reichlichen Wassergenuß der Gewichtsverlust des Körpers wieder ausgeglichen wird. Dies ist aber nicht der Fall, wie Versuche bei anstrengenden Märschen (Cohnheim und Tobler, sowie spätere Forscher) und bei experimentellen Schwitzversuchen (Starkenstein) ergaben. Das zugeführte Wasser durchfließt das Blut und wird im Harn ausgeschieden. Das Gewebe hält erst dann Wasser zurück, wenn ihm auch die entzogenen Salze wiedergegeben werden.

Wie schon gesagt, halten Blut und Gewebe ein gewisses Minimum an Salzen mit größter Zähigkeit fest. Wird durch Diuretica ein Übermaß an NaCl-Ausscheidung erzwungen, so treten schwerste Erscheinungen auf, ähnlich denen bei experimentell chlorarmer Kost.

Wird einem Hund intravenös eine Kochsalzlösung zugeführt, so speichern sich 28—77% des überhaupt im Körper verbleibenden Chlors in der Haut

(Padtberg\*). Umgekehrt trägt die Haut bei Chlorhunger 60—90% des Gesamtchlorverlustes.

Eine intravenöse Injektion von Kalisalzen wirkt beim Tier als Gift (besonders auf Herzmuskel und periphere Gefäße); so machten sich z. B. nach Held schon Lösungen mit 0,08% KCl beim Frosch und Kaninchen bemerkbar. Vom Intestinaltrakt aus sind jedoch Kalisalze relativ unschädlich. Held\*) konnte zeigen, daß in letzterem Fall das K in den Geweben aufgespeichert und nur langsam an das Blut abgegeben wird. Da nun, wie Ultrafiltrationsversuche von M. Richter-Quittner\*) bewiesen, Kaliumsalze, ebenso wie Harnstoff und Zucker, entquellend auf Serum und Blutkörperchen wirken, so wird „nierenfähiges“ Wasser frei und mit dem Harn aus dem Körper ausgeschieden.

Für die Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks würde eine bestimmte Konzentration irgendeines Kristalloids genügen. Beobachtungen der verschiedensten Art lehren uns jedoch, daß gerade die Elektrolyte, welche normalerweise gefunden werden, für das Funktionieren und die Entwicklung notwendig sind. Ersetzt man in einer Aufschwemmung von Blutkörperchen das NaCl durch Zucker, so tritt eine Erschwerung der Hämolyse ein, wenn auch der osmotische Druck der gleiche ist. Versuche am überlebenden Herzen zeigen, daß die Herzaktion weit länger aufrechterhalten bleibt, wenn mit einer Flüssigkeit durchspült wird, die auch einen entsprechenden Gehalt von K, Ca, Mg, PO<sub>4</sub> enthält, als wenn nur physiologische Kochsalzlösung zur Verwendung kommt. — Während die Kochsalzausfuhr große Gefahren in sich birgt, da der Organismus nur über geringe Vorräte verfügt, sind die Depots an Kalzium, Magnesium und Phosphorsäure aus Knochen und Muskeln fast unerschöpflich. — Nur in der Schwangerschaft werden so erhebliche Ansprüche an den Kalziumbedarf des Fötus und bei Stillenden durch die Milchabsonderung gestellt, daß sie sich in einer Veränderung der kolloiden Beschaffenheit des Blutes und der Gewebe geltend machen. Die Folgen können sich bis zum Pathologischen steigern (vgl. S. 345).

Na-, K-, Mg- und Ca-Salze sind im einzelnen giftig für die Pflanze, in richtigem Verhältnis gemischt jedoch unbedingt erforderlich. — Im IV. Teil, Kapitel „Salze“, finden sich noch weitere Beispiele.

Offenbar wird der für die normale Funktion erforderliche Quellungs-zustand durch ein Elektrolytgemisch ausbalanciert.

Auch über die verschiedene Verteilung des Zuckers zwischen Blutkörperchen und Plasma liegen bereits interessante Untersuchungen von P. Rona\*<sup>1)</sup> und D. Takahashi, Hollinger\*) und E. Frank\*) vor.

## Stoffbewegung.

Der pflanzliche wie der tierische Organismus sind von Membranen, Häuten, umgeben und gegen die Außenwelt abgeschlossen. — Diese Membranen sind für Wasser und Kristalloide mehr oder weniger durchlässig, für Kolloide

aber normalerweise undurchlässig. Selbst wenn letzteres experimentell nicht nachgewiesen wäre, müßten wir es a priori annehmen, denn wenn die gelösten Kolloide den Organismus verlassen könnten, so würde dieser Substanzverlust gleichbedeutend sein mit Absterben. Wir brauchen bloß auf einen pathologischen Fall, auf die Albuminurie hinzuweisen, um unsere Darlegung zu erhärten. Hier ist die Niere für Serumeiweiß durchlässig, und es ist eine der Hauptaufgaben des Arztes, für diese ständigen Substanzverluste durch die Ernährung Ersatz zu schaffen, damit keine Eiweißverarmung eintritt.

Auch innerhalb des Organismus bestehen vielfach derartige Scheidewände; sie dienen dazu, den Betrieb zu gliedern, die Ernährung in gewisse Bahnen zu lenken (Arterien, Venen, Gefäßbündel der Pflanzen), Sekrete zu sammeln (Harnblase, Gallenblase).

Die Stoffe, welche zur Erhaltung des Lebens notwendig sind, müssen also in Form von Gasen oder Kristalloiden in den Organismus gelangen. Bei der Pflanze tritt die Kohlensäure durch die Blätter, die übrigen Nahrungsstoffe, Wasser und meist anorganische Salze (Nitrate, Phosphate, Kali- und Kalksalze usw.), durch die Wurzeln ein. Diese Stoffe sind also von vornherein leicht diffusibel und bedürfen keiner Vorbereitung. Anders beim Tier, das neben Wasser nur wenige Kristalloide (Zucker, Salze) zu sich nimmt und sich hauptsächlich von Kolloiden (Pflanzen und Fleisch) erhält. Um überhaupt in den Organismus eindringen zu können, müssen diese Stoffe zunächst in kristalloide Form umgewandelt werden. Dies geschieht durch Enzyme; die diastatischen Fermente spalten Stärke, Pepsin und Trypsin das Eiweiß; die Pflanzenfresser besitzen Fermente, welche sogar Zellulose zu einer kristalloiden Lösung zu verarbeiten vermögen usf.

Analog kann der Organismus auch nur in gasförmiger oder kristalloider Form verlassen werden (Ausatmung der Kohlensäure, Harn, Schweiß<sup>1)</sup>).

Die Kräfte, welche den Eintritt der Nahrungsstoffe in den Organismus vermitteln und die Stoffbewegung im Gang erhalten, sind teils rein mechanische, wie sie betätigt sind in der Lunge, dem Herz, der Peristaltik des Darms usf. Neben diesen aber sind Kräfte wirksam, welche hauptsächlich den Stoffaustausch der Zelle vermitteln: es sind dies vor allem Diffusion, osmotischer Druck, Quellung und Entquellung<sup>2)</sup>.

### Wasserbewegung.

Beim Lebensprozeß entstehen ununterbrochen aus den Kolloiden osmotisch wirksame Kristalloide, die teils das bei der Oxydation gebildete Wasser

<sup>1)</sup> Faeces u. dgl. verlassen nicht im eigentlichen Sinn den Organismus (sie werden nur aus einem Rohr entleert, welches den Tierkörper durchsetzt), ebensowenig wie die Diatomee, welche von einer Amöbe umfaßt und wieder ausgestoßen wird.

<sup>2)</sup> J. Traube\*<sup>1)</sup> sieht als treibende Kraft für die Stoffbewegung im Organismus den „Oberflächendruck“ an. Da zwischen der Eigenschaft vieler Stoffe, die Oberflächenspannung zu erniedrigen, und ihrer Fähigkeit in die Zelle einzudringen, ein gewisser Parallelismus besteht, so abstrahiert Traube von osmotischen Kräften und Lipidlöslichkeit.

festhalten, teils Wasser von außen ins Innere der Zelle hereinziehen und den Turgor, die normale Gewebespannung, aufrechterhalten. Wären hierbei nur osmotische Kräfte wirksam, so müßte jede Zelle von einer nahezu halbdurchlässigen Membran umgeben sein. Eine solche Annahme macht schon bei den Pflanzen gewisse Schwierigkeiten, beim Tiere ist es nicht möglich, sie aufrechtzuerhalten.

Hier sei nur an wenigen Beispielen gezeigt, daß die osmotischen Verhältnisse allein die Wasserverteilung in tierischen Zellen nicht befriedigend erklären.

Durch die Untersuchungen von H. J. Hamburger, H. Koeppe und E. Overton ist bekannt, daß Blutkörperchen und Muskeln ihr Volumen in weit geringerem Maße ändern, als wechselnder osmotischer Druck es bei einer Zelle mit flüssigem Inhalt und semipermeabler Membran bedingen würde. — Blutkörperchen enthalten ca. 60% Wasser. Hamburger wies aber durch seine osmotischen Versuche nach, daß nur 40—50% ihres Volumens aus einer wässrigen Lösung bestehen können, demnach sind 10—20% des Wassers in anderer Weise in Anspruch genommen. Nach Overton dürfte ähnliches für den Froschmuskel gelten.

In einer Versuchsanordnung, die S. 253 und 263 beschrieben, zeigten A. Ellinger\*) und P. Heymann, daß aus einem ödematös gemachten Froschbein mit Gummi arabicum versetztes Serum 1,4 g, eine 25%ige Traubenzucker-Ringerlösung aber nur 0,3 g Flüssigkeit zu entziehen vermochten. Letztere hatte einen osmotischen Druck von 35 Atm., erstere einen von 7 Atm., und doch war die Wasserentziehung bei 7 Atm. erheblich stärker.

Diese andere hier wirksame Kraft ist die Quellung. Quellung und Entquellung sind wohl die mächtigsten Faktoren der Wasserbewegung im Organismus. Dem osmotischen Druck entgegen vermögen sie Arbeit zu leisten; für ihre Betätigung sind wir nicht auf hypothetische Membranen angewiesen. Durch Wechsel der Reaktion in der Zelle, insbesondere durch die mit der Atmung und Muskelfunktion verbundene Säurebildung während des Lebensprozesses, sind die Bedingungen für eine Wasserbewegung gegeben.

Mit Recht weist M. H. Fischer\*<sup>3)</sup> darauf hin, daß eine halbdurchlässige Membran, welche nur den Wasser-Ein- und -Austritt für die Zelle erlaubt, ein Unding ist, denn wie sollen die für die Ernährung wichtigen Stoffe aus der Zelle in die Stoffwechselprodukte gelangen? Ist die Membran aber für letztere durchlässig, so können die osmotisch wirksamen Kristalloide keine Wasserbewegung hervorrufen. —

### Die Wasserbewegung beim Tiere.

Eine Wasserverschiebung erfolgt dann, wenn Bedingungen auftreten, durch die sich das Quellungsverhältnis der Organe zueinander verändert. Bei Hitze, heftiger Bewegung usw. verliert die Haut, das Blut durch die Lunge Wasser, was einen Zufluß aus anderen Organen zur Folge hat. Umgekehrt wird Wasserüberschuß vom Darm aus, beim Frosch und einigen anderen Tieren von der Haut, an die übrigen Organe abgegeben und durch

die Nieren wieder ausgeschieden. — Es können aber auch andere Ursachen auftreten, die eine Wasserbewegung bedingen: Säureanhäufung in einem Gewebe kann dessen Quellbarkeit erhöhen oder erniedrigen; gleichzeitige Salzbildung kann dem entgegenwirken. Hieraus ergibt sich, daß die Gegenwart von Kolloiden die Wasserbewegung in ganz anderem, teils entgegengesetztem Sinn reguliert, wie der osmotische Druck: Säure + Salz würden infolge erhöhten osmotischen Drucks den Wasserzufluß vermehren; beim kolloiden Gebilde vermindern sie ihn jedoch, wenn das Salz die quellende Wirkung der Säure oder des Alkalis mehr oder minder aufhebt.

Unter Umständen, in denen osmotische Drucke zur Wirkung kommen können, also bei Abschluß durch eine Membran, vermag auch die Umwandlung eines kolloiden Stoffes in ein Kristalloid unter dem Einfluß von Enzymen eine Wasserverschiebung zu bewirken: das Wasser wird nach der Stelle höheren osmotischen Drucks strömen.

Besonders eingehend sind die Fragen des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut, Lymphe usw. und Gewebe von A. Ellinger\*) und P. Heymann studiert. Sie durchspülen von der Aorta aus den Hinterleib eines Frosches mit verschiedenen Lösungen. Aus der Differenz zwischen zugeführter und abgeströmter Flüssigkeitsmenge, ebenso wie aus der Gewichtszu- oder -abnahme können sie sehr genau die Flüssigkeitsverschiebung bestimmen. Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß die Kolloide des Blutes Flüssigkeit zurückhalten: aus einer isotonischen Ringerlösung tritt Lösung in das Gewebe, es bildet sich ein Ödem; durchströmt man mit Serum, so erfolgt im großen ganzen keine Flüssigkeitsverschiebung. Hat man den Froschschenkel durch Seruminjektion eiweißreicher gemacht, so wird mehr Flüssigkeit aus der Blutbahn in das Gewebe gezogen. Mäßig hypertensive Kristalloidlösungen vermögen dem normalen Gewebe für längere Zeit keine Flüssigkeit zu entziehen, wohl aber schwach hypertensive kolloide Lösungen. — Ellinger und Heymann kommen zu dem Schluß, daß der Blutdruck in den Kapillaren eine nur untergeordnete Rolle für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut, Lymphe und Gewebe spiele. Wesentlich hierfür seien nur die osmotischen Verhältnisse, sowie der Quellungsdruck der Gewebe (Gele) und der gelösten Kolloide (Sole). Damit erklärt sich dann der gewaltige Einfluß, den geringe Veränderungen der H- und OH-Ionenkonzentration, bedingt durch die Lebenstätigkeit, ausüben. Im Speziellen werden wir auf diese Fragen bei den einzelnen Organen eingehen.

### Die Wasserbewegung der Pflanze.

Weit intensiver als beim Tier ist die Wasserabgabe bei der Pflanze. Die enorm entwickelte Oberfläche in Form von Blättern, Nadeln bedingt eine mächtige Transpiration, die Ersatz verlangt, so daß ein Wasserstrom sich durch die Wurzeln und Gefäßbündel nach den Blättern bewegt. An heiteren Sommertagen werden (vgl. W. Pfeffer\*<sup>2</sup>) I, S. 233) von 1 qcm Blattfläche in 24 Stunden 1—10 g Wasser verdunstet. Bei großen Bäumen dürfte der

Transpirationsverlust an besonders heißen Tagen 400 kg überschreiten, an Regentagen zuweilen auf einige Kilo herabgehen. — Eine eingehende Studie über den Wasserhaushalt der Pflanze verdanken wir H. Walter\*<sup>1</sup>). Danach nimmt die Pflanze durch die Wurzel Wasser aus dem Boden auf, das an die Zelle gelangt. Das Plasma der Zelle verhält sich in Quellung und Entquellung wie jedes andere unorganisierte hydrophile Kolloid (Gelatine, Stärke), d. h. es gibt den größten Teil des Wassers leicht ab, hält aber den Rest zähe fest. Im Zellgewebe bewegt sich das Wasser von Zelle zu Zelle, indem die austrocknende Zelle von der wasserreicheren Nachbarzelle Wasser entnimmt. So gelangt das Wasser zum Zweig oder Stamm, wird dort durch ein Leitungssystem in Stengel und Blätter gehoben, wo wieder von Zelle zu Zelle Wasseraustausch erfolgt, der durch die Transpiration (Verdunstung) in Bewegung gehalten wird.

Besondere Schwierigkeiten bot eine Erklärung für die Wasserhebung im Leitungssystem. Bäume von 20 m Höhe sind nichts Ungewöhnliches. In extremen Fällen kann jedoch die Entfernung vom Blatt bis zur Wurzel 100 m betragen, wobei zu berücksichtigen ist, daß durch die Transpiration nicht nur der Wasserdruck, sondern auch der Widerstand im Röhrensystem zu überwinden sind.

Daß für die Wasserhebung im Stamm keine vitalen Kräfte in Frage kommen, ergibt sich schon aus den Untersuchungen von E. Straßburger, der nachwies, daß in vergifteten Bäumen das Wasser bis zu 22 m Höhe zu steigen vermag. Andererseits sind die Kapillaren nicht fein genug, um einen so hohen Wasseraufstieg lediglich durch Kapillarität verständlich zu machen.

Durch die Untersuchungen von Renner und Ursprung (Literatur bei Walter) sind jedoch Daten gewonnen, auf Grund deren diese Vorgänge physikalisch nicht mehr unverständlich sind. Die Leitungsgefäße in den Pflanzen bilden ein kontinuierliches System kapillarer Röhren, die mit Wasser erfüllt sind. Allerdings sind an zahlreichen Stellen der Röhre Querwände eingeschaltet; doch sind diese für Wasser vollkommen durchlässig, so daß die Kontinuität an keiner Stelle unterbrochen ist. Das Zerreißen solcher Wasserfäden — die Überwindung der Kohäsion — erfordert nun Kräfte, die weit höher als Atmosphärendruck sind (auf Grund dessen sich ein Wasseranstieg nur bis zu 10 m erklären ließe). Renner und Ursprung machten nun an Farnen die bemerkenswerte Feststellung, daß beim Austrocknen das Lumen der Leitungsgefäße sich verengt, so daß der Wasserfaden nicht zerreißen und keine Luft einzudringen braucht. Sie berechneten, daß die Kohäsion des Wassers die enormen Werte von 350 Atm. erreicht. Im Gegensatz zu den Vorgängen in einer Glaskapillare ist auch bei Unterdruck die Bildung einer Luftblase aus der im Wasser gelösten Luft nicht möglich, da sie resorbiert wird. Einen besonderen Schutzwall bilden noch die Scheidewände. Wird ein Gefäß verletzt, so dringt Luft von außen ein, muß aber an der nächsten Scheidewand haltmachen. Bei Verschuß der Wunde wird die eingedrungene Luft resorbiert und die Kontinuität wieder hergestellt.



### Bewegung der Kristalloide und Kolloide.

Auch die Bewegung der Kristalloide ist im wesentlichen durch die Faktoren: Diffusion und osmotischer Druck geregelt, doch bedingt das kolloide Medium gewisse Einschränkungen. Während zwischen zwei wäßrigen Lösungen, welche durch eine leicht durchlässige Membran voneinander getrennt sind, uneingeschränkte Mischung infolge Diffusion erfolgt, trifft dies für ein gelartiges Milieu nicht zu (vgl. H. Bechhold und J. Ziegler\*<sup>1</sup>). Um hier eine Mischung zu erzielen, ist ein osmotischer Überdruck erforderlich (vgl. S. 59). Ja es scheint sogar, daß bei gleichem osmotischen Druck im kolloiden (amphoteren) Milieu saure und alkalische Reaktion aneinander grenzend längere Zeit nebeneinander bestehen können, ohne sich zu neutralisieren (R. E. Liesegang). Auch bei der Phagozytose, also in der lebenden Zelle, ist die Existenz von sauren Bezirken im alkalischen Protoplasma mittels Neutralrotfärbung nachgewiesen worden (E. Metschnikoff). — So sehen wir, daß in den verschiedenen Abteilungen des Organismus die verschiedenartigsten Kristalloide vorhanden sein und in spezifischer Weise funktionieren können, ohne daß ein Austausch, eine Mischung vorsich gehen muß; diese wird erst dann eintreten, wenn ein kristalloider Stoff sich anhäuft und osmotisch wirksam wird. — Auch Quellung und Entquellung können für die Bewegung der Kristalloide von Bedeutung werden, indem gelöste Stoffe mit dem Quellungswasser aufgesaugt oder bei der Entquellung herausgepreßt werden.

Sind diese Kristalloide gleichzeitig Elektrolyte, so können sie je nach ihrer Natur (Säuren oder Salze) die Quellung vermehren oder vermindern und auf diese Weise dem Eindringen der Kristalloide förderlich oder hinderlich sein.

Gegenüber den Kristalloiden sind bei den Kolloiden die osmotischen Drucke verschwindend klein. Zwar wissen wir (vgl. S. 58), daß selbst Eiweißkörper durch Gele hindurch diffundieren können, daß auch sie aus eigener Kraft beweglich sind. Bedeutungsvoll ist auch der Befund von H. Iscovesco, wonach die Kolloiddiffusion von der elektrischen Ladung abhängig ist. Im ganzen genommen bilden jedoch die Kolloide gegenüber den Kristalloiden das stabile Element im Organismus.

### Beeinflussung des Stoffaustausches durch Membranen.

Die physikalisch-chemischen Bedingungen des Stoffaustausches durch Zellmembranen wurden lange Zeit durch die Overtonsche Theorie beherrscht. Dieselbe besagt etwa folgendes: Das Protoplasma ist umgeben von einer fettartigen (lipoiden) Membran; ein Stoffaustausch kann nur dann stattfinden, wenn die betr. Substanz in der Membran löslich ist. Die Overtonsche Theorie in ihrer allgemeinen Fassung hat sich nicht als zutreffend erwiesen; immer allgemeiner dringt die Erkenntnis durch, daß die Regulation des Stoff-

austausches dadurch bedingt ist, daß Zellinhalt wie Zellmembran aus quellungsfähigen Kolloiden bestehen; hinzu kommt noch ein vitaler Faktor: die Erkenntnis, daß die lebende Membran eine gerichtete Permeabilität besitzt.

Die ersten grundlegenden Forschungen über den physikalischen Stoffaustausch einzelner Zellen wurden an Pflanzenzellen gemacht. Ich erinnere insbesondere an die Untersuchungen von W. Pfeffer und H. de Vries. Gerade bei Pflanzen nahm man an, daß der Zellinhalt von einer Membran umgeben sei, die man als halbdurchlässig (semipermeabel) zu betrachten pflegte<sup>1)</sup>. — Der Grund dafür war folgender: Bringt man eine solche Zelle in eine hypertonische Salzlösung, so zieht sich das Protoplasma von der Zellwand zurück, es verliert Wasser; man bezeichnet diese Erscheinung als Plasmolyse. Bringt man diese Zelle in reines Wasser, so quillt das Protoplasma wieder. Man erklärte die Erscheinung damit, daß die lipoide Plasmahaut undurchlässig für Salze sei. In einer hypertonischen Salzlösung könne wohl Wasser aus der Zelle nach außen treten, aber kein Salz eindringen; in reinem Wasser spiele sich der umgekehrte Vorgang ab.

Die Frage über die Natur der Plasmahaut steht heute im Mittelpunkt der Diskussion und man kann dabei zwei Richtungen unterscheiden.

Zu den Anhängern der Lipoidtheorie gehören nach E. Overton noch Vernon\*), der als wahrscheinlich hinstellt, daß Lipoidmembranen das Innere der Zelle durchziehen. Auch J. Loeb\*) und R. Beutner dürfen wir auf Grund ihrer Forschungen über bioelektrische Erscheinungen als Anhänger der Lipoidtheorie ansprechen. — Als Verfechter der Annahme einer modifizierten Lipoidmembran sind die Forscher anzusehen, welche vor allem in der Veränderung der Oberflächenspannung die Ursache für das Passieren der Grenzfläche betrachten (J. Traube und F. Czapek). Sie kommen zu dieser Auffassung, weil ihre Versuche sich hauptsächlich auf die Einwirkung lipoidlöslicher Stoffe auf die Zelle erstrecken. Nach F. Czapek<sup>2)</sup> wirken alle die Substanzen toxisch auf die höhere Pflanzenzelle, deren Oberflächenspannung  $< 0,68$  (Wasser/Luft = 1) ist, und Czapeks Schüler Kisch hat für Hefezellen und Schimmelpilze die Grenze der toxischen Oberflächenspannung zu 0,5 bestimmt. Da nun Lezithin, Cholesterin, also die Lipoide und deren Emulsionen, eine Oberflächenspannung von 0,5 besitzen, so betrachtete früher F. Czapek die Plasmahaut in Anlehnung an Nathanson als eine konzentrierte Fetteulsion, welche für fett- und für wasserlösliche Stoffe, je nach den Bedingungen der Oberflächenspannung, durchlässig ist. In den letzten Jahren scheinen jedoch Czapek Zweifel an seiner bisherigen Anschauung aufgetaucht zu sein. — W. Lepeschkin\*) betrachtet das Protoplasma als eine Art chemischer Verbindung zwischen Proteinen und Lipoiden. Für seine Anschauungen benötigt er keine besondere Grenzschicht; deren

<sup>1)</sup> Die sichtbare Zellhaut ist wohl für die meisten Kristalloide durchlässig; sie dient nur gewissermaßen als Stütze für das Protoplasma.

Eigenschaften ergeben sich vielmehr aus der Natur des Protoplasmas (vgl. S. 312 u. ff.).

Von jüngeren Pflanzenphysiologen sind es insbesondere Boas, Hansteen-Cranner\*<sup>1</sup>) und H. Kaho, welche für die lipoide Natur der Plasmagrenzschichten eintreten. Hansteen-Cranner\*<sup>2</sup>) denkt dabei allerdings nicht an die chemischen Substanzen Lezithin oder Cholesterin, sondern an lösliche, fällbare und unlösliche Phosphatide, welche er durch ein Extraktionsverfahren aus Plasma und Zellwänden isolierte. — Diese kolloide Substanz geht nach Hansteen-Cranner durch KCl-Lösung in den Sol-, durch hohe Salzkonzentrationen und  $\text{CaCl}_2$  in den Gelzustand über. Diese Veränderungen bedingen nach ihm Permeabilität oder Undurchlässigkeit.

Boas\*<sup>2</sup>) hat Versuche über den Einfluß von Saponin in Kombination mit Salzen auf die Gärung von Hefe und auf Zellen höherer Pflanzen angestellt. Da Saponin Lipoide emulgiert oder löst, und Boas eine erhöhte Durchlässigkeit seiner Pflanzenzellen nach Saponinbehandlung feststellte, so schließt er daraus auf eine lipoide Plasmamembran, die der roten Blutkörperchen ähnelt.

Nicht unerwähnt dürfen wir lassen, daß eine Grenzfläche als solche, ohne Einlagerung, auf Grund der Versuche von D. Deutsch (s. S. 66) sich wie eine Lipoidmembran verhalten kann.

Andere Forscher sehen die Plasmagrenzschicht als eine Emulsion an.

Die „Emulsionstheorie“ gewinnt eine sehr bedeutsame Stütze durch folgende Beobachtung von Clowes. Er stellte eine Öl/Wasseremulsion her durch Schütteln gleicher Teile Wasser und Olivenöl mit so viel  $n/_{10}$  NaOH, daß die äußere Phase (also das Wasser) gegen Phenolphthalein gerade alkalisch reagierte. Setzte er nun einen kleinen Überschuß von  $\text{CaCl}_2$ -Lösung hinzu, so verwandelte sich die Emulsion in eine Wasser/Öl-Emulsion, d. h. nun war Wasser die disperse Phase in einer zusammenhängenden Ölschicht. Wir sehen, daß durch diesen Eingriff die für wasserlösliche Substanzen durchlässige Schicht verschlossen wurde und sich öffnete für fettlösliche Stoffe. Nun wissen wir ferner durch die Untersuchungen J. Loeb's und W. J. V. Osterhouts\*<sup>6</sup>) (vgl. IV. Teil, Kap. „Salze“), daß kleine Mengen mehrwertiger Kationen auf Neutralsalze entgiftend wirken, indem dadurch, nach J. Loeb's Annahme, der freie Ionenaustausch durch die Plasmahaut aufgehoben wird. Clowes hat seine Beobachtungen auch für andere mehrwertige Kationen bestätigt und die quantitativen Verhältnisse stimmen gut (vgl. auch die Einwände von W. Seifriz\*<sup>2</sup>)).

Eine Sonderstellung nimmt E. B. Meigs\*<sup>2</sup>) ein, der der Plasmahaut eine anorganische Zusammensetzung zuschreibt, nämlich aus kolloidem Kalzium- und Magnesiumphosphat.

Die andere Richtung vertritt die Annahme einer rein eiweißartigen Membran.

Dazu kommt W. J. V. Osterhout\*<sup>1</sup>) auf Grund folgender bemerkenswerten Beobachtung. Er brachte Spirogyrazellen in eine Kochsalzlösung

von solcher Konzentration, daß sie keine Plasmolyse<sup>1)</sup> bewirkte; fügte er nun eine ganz verdünnte Chlorkalziumlösung zu, so daß der osmotische Druck vermindert wurde, so trat Plasmolyse ein. Die Plasmahaut muß somit für NaCl durchlässig gewesen sein und erst das CaCl<sub>2</sub> hindert seinen Durchtritt. Nach Osterhout ist die Haut (im Gegensatz zu Overtons Annahme) für die meisten Leichtmetallionen durchlässig, sie müsse somit eiweißartigen Charakter besitzen. Die Wirkung des Ca-Ion sei auf seine antagonistische Wirkung (vgl. S. 94) zurückzuführen, da auch andere zweiwertige Kationen den gleichen Effekt haben. — Mit dem Tod der Zelle wird die Haut allgemein durchlässig. Die Permeabilität ist nach ihm ein feiner Indikator für die Vitalität der Zelle, d. h. für ihre normale Lebensdauer. — Osterhout weist darauf hin, daß die günstigsten Bedingungen für eine normale Permeabilität der Plasmamembran keineswegs stets durch gleiches Ionenverhältnis innerhalb und außerhalb der Zelle gewährleistet sei. So fand er bei der Seewasseralge *Valonia makrophysa*, die bei den Bermudas-Inseln vorkommt, folgende Verhältnisse:

	Bermuda Seewasser	Zellsaft von <i>Valonia</i> m.
Na	85,9	15,08
K	2,15	86,24
Ca	2,05	0,3
Mg	9,74	Spur
SO <sub>4</sub>	6,26	Spur

Verallgemeinern wir diese Beobachtungen, so ist vielleicht für die normale Zellfunktion eine Ungleichheit der Ionenzusammensetzung an der Grenzfläche Bedingung.

Die Vorstellungen von R. Hollander nähern sich denen von Nathanson; nur ist seine Deduktion etwa folgende: lipoidlösliche Stoffe permeieren, unabhängig von ihrer Molekulargröße durch den lipoiden Teil des Protoplasmas; die äußere wäßrige Phase der Emulsion wirkt als Ultrafilter, durch das wasserlösliche Stoffe nur dann passieren können, wenn ihr genügend kleines Molekularvolumen es gestattet.

Auch Ruhl and<sup>\*1 u. 2)</sup> und seine Mitarbeiter verwerfen die Lipoidtheorie. Er will als Grund für die Durchlässigkeit oder Undurchlässigkeit nur die Dichte der Membran gelten lassen: sie wirke wie ein Ultrafilter im Sinne Bechholds. Er hat eine große Anzahl wasserlöslicher Nichtelektrolyte untersucht und fand, daß ihre Eindringungsfähigkeit in die Plasmazelle durchweg ihrer Aus-

<sup>1)</sup> Osterhout<sup>\*3)</sup> unterscheidet zwischen echter und Pseudo-Plasmolyse. Letztere kann in verdünnten Lösungen, ja in reinem Wasser, besonders häufig bei Seepflanzen auftreten. Sie ist wahrscheinlich bedingt durch Koagulation des Protoplasmas beim Eindringen des Wassers. — Derselbe Forscher definiert Antagonismus folgendermaßen: Eine giftige Substanz wirkt als Gegengift gegen eine andere giftige Substanz. Die Durchlässigkeit bestimmt Osterhout an dem Widerstand in Ohm, den ein Zylinder lebenden Gewebes von *Laminaria* dem elektrischen Strom in verschiedenen zu prüfenden Salzlösungen bietet.

breitungsfähigkeit in dichten Gallerten entspricht, daß deren Molekularvolumen maßgebend ist (vgl. IV. Teil „Theorie d. Färbeprozesses“). Für Elektrolyte schließt er sich der Ansicht von Kaho an, wonach die Eindringungsfähigkeit der Salze von der auflockernden oder verdichtenden Wirkung derselben auf die Protoplasmagrenzfläche abhängt. — Osterhout vertritt die Meinung, daß nur undissoziierte Molekeln in das lebende Protoplasma eintreten.

Auf Grund aller Überlegungen betr. Natur und Struktur der Plasmahaut kommen wir heute scheinbar zu einem non liquet. Sicher ist nur, daß die ursprüngliche Overtonsche Theorie von einer zusammenhängenden Lipoidmembran fallen gelassen werden muß. Ich allerdings stehe auf dem Standpunkt, daß die hier dargelegten, scheinbar einander ausschließenden Theorien wohl miteinander vereinbar sind. Vor allem steht die Annahme einer Fettemulsionshaut in keinem Widerspruch zu der Ruhlandschen Ultrafiltertheorie. Nehmen wir eine Emulsion an, in der das Lipoid die disperse Phase ist, so haben wir ein Ultrafilter, welches durchlässig ist für wasserlösliche Stoffe, undurchlässig für lipoidlösliche. Die Porenweite des Ultrafilters ist bedingt durch das Verhältnis der lipoiden zur wäßrigen Phase und deren Dispersität. Ist die Lipoidmenge klein, so sind die Ultrafilterporen groß und umgekehrt. Bei hohem Lipoidgehalt der Membran haben wir also ein engporiges Ultrafilter, das durchaus den Bedingungen genügen kann, welche Ruhland bei seinen Farbstoffuntersuchungen gefunden hat. — Nun haben wir aber ferner aus den Versuchen von Clowes (S. 267) gesehen, daß die Öl/Wasser-Emulsion leicht in eine Wasser/Öl-Emulsion überzuführen ist. Alsdann ist die Schicht offen für fettlösliche Substanzen, geschlossen für wasserlösliche. — Eine solche Schicht erfüllt meines Erachtens alle die Bedingungen, welche von den verschiedenen Forschern an sie gestellt werden.

Allerdings möchte ich hier betonen, daß eine zu große Verallgemeinerung keine Berechtigung hat; sicherlich verhalten sich verschiedene Zellen sehr verschieden. Was an Pflanzenzellen beobachtet ist, kann nicht ohne weiteres auf Tierzellen übertragen werden, und eine Wurzelzelle kann nicht verglichen werden mit einer Nervenzelle, die von einer dichten isolierenden Fettschicht umhüllt ist. — Aus R. Hoebers\*<sup>3</sup>) und Ruhlands\*<sup>1</sup>)<sup>2</sup>) Versuchen über das Eindringen von Farbstoffen in Zellen scheint mir z. B. hervorzugehen, daß die dort untersuchten Tierzellen weitporiger sind als die bez. Pflanzenzellen.

In Anbetracht der ungeklärten Anschauungen über die Plasmamembran, wobei es noch gar nicht sicher ist, ob überhaupt eine eigentliche Membran existiert, halte ich es für richtig, statt dessen von einer Plasmagrenzschicht zu sprechen. Wir wissen, daß an der Grenzfläche andere Bedingungen herrschen, als im Innern des Mediums, daß sie somit, selbst bei gleicher stofflicher Zusammensetzung, andere Eigenschaften aufweisen muß.

Wir nehmen also als einfachsten Fall an, daß das Zellprotoplasma ein quellungsfähiges Kolloid ist, dessen Grenzschicht nach außen einen gewissen Abschluß gibt.

Jede Verletzung dieser Grenzschicht wird sich von selbst schließen, etwa wie ein Gummireifen. Damit wäre verständlich, wenn Amöben oder Phagozyten entsprechend unserer Darlegung S. 325 u. ff. ihre Protoplasmafortsätze aussenden, Fremdkörper, Bakterien umschließen und in ihr Inneres aufnehmen, ohne daß ihre Abgrenzung nach außen aufgehoben wird; sie muß sich sofort von selbst wieder ergänzen, gerade so, wie die Ölhaut über dem Wasser, wenn ich einen Stein hineinwerfe. — Prüfen wir nun, wie sich diese Annahmen mit den bisherigen vertragen und inwieweit sie diese verbessern.

Overton setzte voraus, daß die Aufnahme eines Stoffes in der Plasmahaut infolge Henryscher Verteilung nach dem Löslichkeitskoeffizienten erfolge. Es mag dies in manchen Fällen auch so sein, nur muß man sich erinnern, daß eine Adsorption für den Durchtritt eines Stoffes durch die Plasmagrenzschicht in das Zellinnere ähnliche Bedingungen erfüllt. Die einzige Voraussetzung dafür, daß ein Stoff von außen in das Zellinnere gelangen kann, ist die, daß eine reversible Aufnahme in der Plasmagrenzschicht erfolgt. Nach welcher Verteilungskurve dies geschieht, ist zunächst gleichgültig. Daß in der Tat in zahlreichen Fällen eine Adsorption (und keine Henrysche Verteilung) sicher ist, haben H. Bechhold an der Wirkung von Desinfektionsmitteln (s. IV. Teil) und Straub-Freundlich an der Verteilung von Veratrin zwischen Herzmuskel und Herzbeutelblut gezeigt.

Durch einfache physiko-chemische Versuche hat dann S. Loewe festgestellt, daß die Aufnahme von Farbstoffen, Narkotika, Nikotin und Tetanustoxin durch Lipoide einer Adsorption entspricht.

Bei Tierzellen ist der Stoffaustausch am eingehendsten an den roten Blutkörperchen geprüft; sie haben (vgl. S. 353 u. ff.) eine ganz eigenartige Struktur, bedingt durch ihre besondere Funktion; ihr Lipoidgehalt ist ziemlich hoch. Trotzdem stoßen wir auch bei ihnen auf Erscheinungen, die mit dem Schema einer von halbdurchlässiger Membran umgebenen Salzlösung nicht vereinbar sind. Ihre Grenzschicht ist impermeabel für Kationen, nicht aber für Anionen.

Die Durchlässigkeit der Zellgrenzschicht, insbesondere von Pflanzen, für Kaliumnitrat finden wir wiederholt in der Literatur. So hat z. B. van Rysselberghe\*) das Eindringen in die Tradescantiazelle mit Diphenylamin nachgewiesen. — Züchtet man Pilze, wie *Aspergillus niger* oder *Penicillium glaucum*, auf konzentrierter Salpeterlösung, so nehmen sie so viel von dem Elektrolyt auf, daß schließlich im Innern ein osmotischer Druck von 200 Atm. herrscht. Derartige Kulturen explodieren förmlich, wenn man sie in reines Wasser bringt.

Die Aufnahmefähigkeit eines solchen quellungsbegünstigenden Stoffes wird bei jugendlichen Zellen mit quellungsfähigem Plasma weit größer sein als bei alten unelastischen Individuen. Daher kann man eine ältere *Aspergillus*-zelle mit 20%iger  $\text{NaNO}_3$ -Lösung, die nur einen osmotischen Druck von 102 Atm. hat, plasmolysieren. In diesem Unterschied der jugendlichen und der alten Zellgrenzschicht dürfte ein Teil des Grundes liegen,

warum man Bakterien und Pilzkulturen, d. h. Organismen, welche sich rasch vermehren, leicht an ein anderes Milieu gewöhnen kann. Die Turgeszenz ist eine andere bei der jugendlichen und bei der alten Zelle.

R. Hoerber\*<sup>6)</sup> hat Blutkörperchen in verdünnten isotonischen Lösungen verschiedener Alkalisalze aufgeschwemmt und beobachtet, in welcher Reihenfolge der Hämoglobinaustritt begünstigt wird. Dabei zeigte sich nachstehende Reihenfolge:  $\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{Br}$ ,  $\text{NO}_3 < \text{J}$  und  $\text{Li} < \text{Na} < \text{Cs} < \text{Rb} < \text{K}$ . Die Anionenreihe stimmt ziemlich genau mit der Anionenwirkung auf Lezithin überein; wir dürfen damit wohl annehmen, daß die Alkalisalze je nach der Natur eine Auflockerung oder Verdichtung der Plasmagrenzschicht bewirken können. Zu ähnlichen Resultaten kam H. Kaho\*<sup>1)</sup> bei Pflanzenzellen. Er untersuchte Schnitte von Rotkohl und *Zebrina pendula*, die er in Neutralsalzlösungen schädigte und sie dann in Rohrzuckerlösung brachte. Aus der Abnahme der Plasmolysierbarkeit schließt er dann auf den Grad der Schädigung. Er findet die bekannten lyotropen Reihen, in denen die Anionen als Antagonisten der Kationen wirken und zwar wirken nach ihm die Anionen auflockernd, die Kationen dichtend auf die Plasmagrenzschicht. Dies hat nun nach Kaho nachstehende Folgen: ein Salz aus stark auflockerndem Anion und wenig dichtendem Kation, z. B. KJ ist deshalb giftig, weil es durch die Grenzfläche in das Plasma zu dringen und sich aufzuspeichern vermag. Ist das K mit  $\text{PO}_4$  oder das J mit Ca verknüpft, so ist ihre Schädlichkeit weit geringer, weil sie nicht bis zum Plasma vordringen bzw. sich zu speichern vermögen, weil das  $\text{SO}_4$  zu wenig auflockert oder das Ca zu stark dichtet. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Spek\*<sup>2)</sup> auf Grund seiner Forschungen an tierischen Einzellern, sowie Fitting\*) und Prat\*) an Pflanzenzellen; d. h. die Passierbarkeit hängt davon ab, ob das betr. Salz die Plasmagrenzschicht lockert oder sie verdichtet, d. h. schließt. Weitere Beispiele für diese Wirkungsweise der Neutralsalze sind in Kap. XXII (Salze) angeführt.

Stoffe, die in niederen Konzentrationen die Quellung begünstigen, können sie in höheren Konzentrationen wieder aufheben. Ferner müssen wir daran denken, daß neben dem hydrophilen Lezithin und Eiweiß auch hydrophobes Cholesterin in der Lipoidmembran sein muß. Dieses wird aber auch durch die Elektrolyte ausgeflockt, welche die ersteren quellen. Wir haben also in der Zellgrenzschicht ein selbstregulierendes System vor uns, etwa wie ein Kompensationspendel, bei dem Temperaturerhöhung zwar den Pendelschwerpunkt senkt, diese Senkung aber durch Metallkombinationen, welche den Schwerpunkt heben, wieder ausgeglichen wird. — Diese kompensierende Wirkung hydrophiler und hydrophober Kolloide scheint mir ein wesentlicher Faktor in der Autoregulation des Zellstoffwechsels zu sein.

Für manche Eigenarten der Zelle werden wir auch durch folgende Überlegung eine Erklärung finden: R. Hoerber\*<sup>3)</sup> macht mit Recht darauf aufmerksam, daß „die Plasmahaut eigentlich für alles undurchlässig ist, was die

Zelle braucht oder was sie produziert“, für Aminosäuren, die verschiedenen Zuckerarten und löslichen Kohlenhydrate, die im Innern der Zelle aus den ungelösten Kohlenhydratereserven entstehen, für anorganische Salze und Salze der organischen Säuren. Der Stoffaustausch dieser Substanzen, der doch stattfinden muß, bietet daher etwas Rätselhaftes. Meines Erachtens verlieren diese Phänomene manches von ihrer Unerklärlichkeit, wenn wir berücksichtigen, daß bei gleichem osmotischen Druck außen und innen schon die dünnste Membran, wie H. Bechhold und J. Ziegler (vgl. S. 59) gezeigt haben, eine Diffusion zu hindern vermag. Wie die Untersuchungen von H. J. Hamburger an Blutkörperchen erweisen, ist die Übergangsschicht derselben gar nicht so undurchlässig, wie früher angenommen wurde. Damit wird verständlich, daß bei Isotonie die Zelle streng abgeschlossen ist, bei Hypertonie auf einer Seite aber manche Stoffe imstande sein werden die Grenzfläche zu passieren. In diesem Sinne scheint mir auch folgender Versuch von J. Bang\*) deutbar zu sein: Bringt man rote Blutkörperchen in eine 8%ige Rohrzuckerlösung und verdünnt diese, so erfolgt bei 5,4% Rohrzucker Hämoglobinaustritt. Beläßt man aber die roten Blutkörperchen mehrere Stunden in der Rohrzuckerlösung, und verdünnt dann, so tritt das Hämoglobin erst bei 2% aus. In dieser Zeit konnten nämlich Salze aus den Blutkörperchen in den Rohrzucker übertreten, was von A. Gürber nachgewiesen ist.

Auch Versuche von Jacques Loeb\*<sup>4</sup>) über die Parthenogenese der Seeigeleier sprechen in diesem Sinne. Bringt man die Eier für kurze Zeit in eine hypertonische Salzlösung und nachher in Meerwasser (welches ihrem normalen osmotischen Druck entspricht) zurück, so beginnt die Teilung. Wie nun J. Loeb fand, wirkt eine Rohrzuckerlösung wie eine hypertonische Salzlösung, wenn sie auch ihrer Konzentration nach isotonisch mit den Eiern ist. J. Loeb erklärt die Wirkung damit, daß die Eihaut durchlässig für Zucker und Salze ist; die Salze aber diffundieren weit rascher aus der Zelle heraus als der Rohrzucker hinein; infolgedessen wird die Außenflüssigkeit hypertonisch. Da manche Stoffe automatisch die Passage schließen, z. B. das  $\text{SO}_4$ -Ion, während andere, darunter vor allem der Harnstoff, sich selbst und anderen den Zutritt öffnen (vgl. S. 57), so hat Durchlässigkeit selbst roter Blutkörperchen und Muskeln für Harnstoff nichts Überraschendes mehr, ebenso wenig wie die von M. Fluri\*) und von R. Meurer\*) beobachtete Permeabilitätsänderung in der Plasmagrenzschicht von Pflanzen unter der Einwirkung mancher Salze.

Nicht nur chemische Agentien können eine Permeabilitätsänderung bewirken; auch rein physikalische Faktoren haben einen Einfluß. Von Temperaturwechsel konnte man es a priori erwarten; überraschend ist jedoch die Einwirkung des Lichts, wie Versuche von W. W. Lepeschkin sowie die von A. Tröndle\*) ergaben. Letzterer bewies, daß Pflanzenzellen (Laubblätter) nicht nur für Kochsalz, sondern sogar für Glukose bei intensiver Beleuchtung durchlässiger sind als im Dunkeln. — Einen Modellversuch für



die Lichtwirkung auf die Membrandurchlässigkeit machte Keller an meinem Institut bei halbseitiger Belichtung einer Gelatineschicht während der Bildung eines Liesegangschen Ringes (vgl. S. 288 u. ff. und Tafel V, S. 280). Offenbar spielen hierbei die Härtung der Gelatine und die Reduktion der Chromsäure durch das Licht eine Rolle.

Eine der merkwürdigsten und noch unerklärten Erscheinungen ist die, daß mit dem Tode die Plasmagrenzschicht ihre Permeabilität ändert und nur noch Kolloide zurückhält.

Sie erlangt damit ähnliche Eigenschaften wie die künstlichen Membranen. Auch die lebenden Häute und flächenförmigen Organe des tierischen Organismus unterscheiden sich grundsätzlich von den toten Membranen. Die Durchlässigkeit lebender Grenzschichten für Wasser und gelöste Kristalloide ist fast stets eine andere von innen → außen, als von außen → innen. Die tägliche Erfahrung lehrt uns, daß die Haut, der Darm, die Lunge usw. eine gerichtete Permeabilität besitzen. Sehr einleuchtend wird dies von E. Wertheimer\*) an der Haut des Frosches erläutert: Er löst die Haut von den Beinen los. Die eine Beinhaut krepelt er um, die andere bringt er wieder in normale Lage. Füllt er nun Methylenblaulösung in die beiden Säcke, so dringt der Farbstoff durch die Haut in normaler Lage (innen → außen), während umgekehrt kein Methylenblau passiert. Mit dieser Methodik wurden die verschiedensten Lösungen geprüft.  $m/8$ -Kochsalz tritt durch von außen → innen, nicht aber umgekehrt. Diese Permeabilitätsrichtung besitzen alle Na-Salze, während die anderen Neutralsalze gleichmäßig passieren. Stark dissoziierte Säuren und Laugen sind überhaupt impermeabel; schwach dissoziierte zeigen gerichtete Permeabilität. Damit ergibt sich eine einfache Erklärungsmöglichkeit für das einseitige Auftreten von H- und OH-Ionen in Organen (Magensaft, Urin, Darm). Aminosäuren, Polypeptide und Peptone bewegen sich innen → außen. Bei Traubenzucker hängt die Richtung des Durchtritts von Konzentration und Salzgehalt der Lösung ab. Man kann durch Abänderung einen Durchtritt innen → außen oder umgekehrt erzielen.

Saure Farbstoffe treten in entgegengesetzter Richtung durch, wie basische.

Wichtig für die Durchtrittsrichtung ist das pH zu beiden Seiten der Haut, wie umstehende Tabelle (S. 274) E. Wertheimers zeigt.

Beim Durchtritt von Chloriden, Phosphaten und Sulfaten ordnen sich als permeabilitäts-beeinflussend die Kationen nach bekannten lyotropen Reihen. — Auch die Wasserbewegung selbst ist gerichtet, wie bereits W. Reid nachwies. Befindet sich zu beiden Seiten der Froschhaut eine 0,7%ige NaCl-Lösung, so erfolgt Wasserbewegung von außen → innen.

Daß es sich bei der gerichteten Permeabilität nicht um einen Spezialfall der Froschhaut handelt, erweisen entsprechende Versuche am Froschdarm, der Fischhaut, dem Amnion, der Froschlunge und an Pflanzenzellen.

Permeabilität für	Innen → außen		Außen → innen	
	Reaktion an der Innenseite pH bis 6,0	Reaktion an der Innenseite pH bis 9,0	Reaktion an der Außenseite pH bis 6,0	Reaktion an der Außenseite pH bis 9,0
NaCl	○	○	—	—
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	+	○	—	○
Traubenzucker	+	—	○	○
Glykokoll (als Aminosäure)	+	+	—	+

+ Permeabilität gesteigert; — herabgesetzt; ○ unverändert.

Wie läßt sich die gerichtete Permeabilität erklären? — E. Wertheimer\*) bringt überzeugende Beweise, daß diese Membranen aus zwei Schichten bestehen, von denen die eine durchlässig für den betr. Stoff ist, die andere undurchlässig. Durch Änderung des pH, durch Salze, durch die permeierenden Stoffe, werden die Quellung bzw. Durchlässigkeit in den beiden Schichten in entgegengesetztem Sinn beeinflußt. Wertheimer stellt dies nur als Theorie hin. Meines Erachtens ist der Beweis für diese Theorie bereits durch die S. 317 wiedergegebenen Versuche von Schade erbracht. Danach besteht ein Quellungsantagonismus zwischen Zelle und Bindegewebe, sowohl durch pH-Verschiebung, wie durch Hyper- und Hypotonie. Das letzte Wort haben nun die Anatomen, denen der Nachweis für die Struktur der beiden Schichten obliegt. Ferner wäre noch der Quellungsantagonismus für die anderen von Wertheimer nachgewiesenen Stoffgruppen zu erweisen.

### Assimilation und Dissimilation.

Nachdem der kristalloide Nahrungsstoff in den Organismus eingetreten ist, muß es dessen Hauptaufgabe sein, ihn zur Verwendung festzuhalten. Dies geschieht durch Umwandlung in die kolloide Form, indem aus den mehr oder weniger einfach zusammengesetzten Kristalloiden komplizierte Verbindungen aufgebaut werden. Aus der Kohlensäure, welche in das Blatt eindringt, wird durch Vermittlung der Chlorophyllkörner und des Lichtes Stärke gebildet, aus den durch die Wurzel eingetretenen Nitraten entstehen unter Mitwirkung der Kohlenhydrate Eiweißkörper. Im tierischen Organismus werden die leicht diffusiblen, durch den Darm eingedrungenen Peptone bereits in der Darmwand wieder in kolloides Eiweiß verwandelt, der Zucker wird in der Leber als tierische Stärke, als Glykogen, festgehalten usw.

Mit dieser Überführung in den kolloiden Zustand ist meist auch eine Verwandlung in körpereigenes Material verbunden, aus dem der Organismus seine Zellen und Gewebe aufbaut. Aus den Untersuchungen von A. Carrel\*<sup>1 u. 2)</sup> und Burrows über Gewebezüchtung darf man den Schluß ziehen, daß die zirkulierende Ernährungsflüssigkeit bereits alle Bestandteile enthält, welche zum Bau der verschiedensten Organe erforderlich sind. Die ge-

nannten Forscher bringen Gewebestücke frisch getöteter Säugetiere in Plasma-tropfen aus dem gleichen Tier: sie wachsen darin weiter.

Ob wir diesen Vorgang als eine Art Kristallisation oder als gerichtete Koagulation aufzufassen haben, wird die Zukunft lehren. Inwieweit für die Fixierung kolloider Nahrungsstoffe durch die Zelle chemische Kräfte oder rein mechanische Adsorption, oder beide in Betracht kommen, ist eine offene Frage, die voraussichtlich auch von Fall zu Fall sich in verschiedenem Sinne entscheiden wird.

Wichtig erscheint mir hierbei die Beachtung der Veränderung des pH. — Nähert es sich dem isoelektrischen Punkt, z. B. eines Proteins, so ist die Vorbedingung für seine Abscheidung, seine Fixierung gegeben; es kann dem Kreislauf entzogen werden. — Eine Änderung des pH bedingt Quellung und Lösung; aus den Reserven, wo es aufgespeichert wurde, ist nun die Möglichkeit gegeben in den Kreislauf zurückzukehren.

Nur bei den Fetten war es bisher möglich, den Weg mit dem Auge zu verfolgen, den sie vom Moment ihrer Resorption an bis zu ihrer Fixierung im Körpergewebe zurücklegen. — Im Darm<sup>1)</sup> setzen unter Mitwirkung der alkalischen Reaktion der Darmflüssigkeiten der Darm-, der Pankreassaft und die Galle ein und emulgieren die Fette auf das feinste. Gleichzeitig erfolgt unter dem Einfluß von Fermenten, Lipasen, eine Spaltung in Fettsäuren und Glycerin. —

Innerhalb der Darmwand wird Neutralfett aus dem resorbierten fettsauren Alkali und dem Glycerin synthetisiert, so daß aus den Chylusgefäßen Neutralfett in feinsten Emulsion dem Organismus zugeführt wird; ja es kann Fett direkt in das Blut übertreten.

Die milchig trübe Lymphe fließt im Ductus thoracicus zusammen und ergießt sich in die Vena subclavia. Besonders mittels des Ultramikroskops gelingt es leicht (A. Neumann\*<sup>1)</sup>, K. Reicher\*), nach Fettgenuß massenhaft auftretende Körnchen (Hämokonien) im Blut nachzuweisen, die als Fetttröpfchen anzusprechen sind.

Die Dunkelfeldbeleuchtung ermöglicht es nun, den Weg des Fettes mit dem Auge zu verfolgen. S. Bondi\*) und A. Neumann stellten ihre Versuche teils in der Weise an, daß sie durch reichliche Fettnahrung dem Blute Hämokonien zuführten, teils injizierten sie auch eine künstliche Fettemulsion in eine Vene. Größere Fetttröpfchen vermögen sich im Blut suspendiert offenbar nicht zu deformieren; sie rufen infolgedessen Lungenembolien hervor, an denen Tiere eingehen. Die genannten Forscher stellten sich auf folgende Weise Emulsionen von Lanolin, Cholesterin, Lezithin, Butter und Olivenöl her, deren Teilchen nur im Dunkelfeld zu erkennen waren. Sie lösten das betreffende Fett in Alkohol und ließen die alkoholische Lösung langsam unter Umrühren in Wasser fließen. Das Filtrat dieser Emulsion wurde auf dem Wasserbad von Alkohol befreit.

<sup>1)</sup> Der Verseifung im Magen dürfte kaum eine erheblichere Bedeutung zuzuschreiben sein.

S. Bondi und A. Neumann stellten zunächst fest, daß die Fetteilchen nicht etwa während ihres Aufenthalts im Blut durch lipolytische Fermente aufgelöst wurden<sup>1)</sup>. — Sie werden im rechten Herzabschnitt mit dem venösen Körperblut emulgiert und gelangen, nachdem sie das Kapillargebiet des kleinen Kreislaufs durchwandert haben, in den großen Kreislauf. Ihr Ziel ist, ebenso wie das anderer Suspensionen (Tusche, Collargol) namentlich Leber, Milz und Knochenmark. Der Nachweis gelang durch intravenöse Injektion gefärbter Fettemulsionen (Lanolin durch Indophenol, Fett durch Scharlach B)<sup>2)</sup>. — In diesen Organen sind es wieder bestimmte Zellen (in der Leber die v. Kupfferschen Sternzellen), welche die Fetteilchen aufnehmen. — Es sei hier nochmals betont, daß die Fetteilchen sich ganz wie andere anorganische Suspensionen verhalten. Auch in bezug auf die Geschwindigkeit der Deponierung verhalten sie sich wie jene:  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde (abhängig von der Größe des Tiers), nachdem eine Emulsion in das Blut gelangte (durch Nahrungsaufnahme oder Injektion), ist sie auch wieder aus dem Kreislauf verschwunden.

Aus dem oben Gesagten ergibt sich, daß es sich bei der Deponierung von Fett um keine spezifische Bindung, auch um keine Lösung, sondern um ein rein mechanisches Festhalten der Fetteilchen in jenen Lagerstätten handelt.

In welcher Weise die Ablagerung des Fettes in anderen Organen erfolgt, und wie man sich die Mobilmachung der Fettreserven zu denken hat, ob in Form einer äußerst feinen Emulsion oder in wirklicher Lösung, das alles sind noch offene Fragen.

Als besonders instruktives Beispiel für die Erforschung eines Assimilationsprozesses bietet sich uns die **Holzbildung**.

Das Holz, d. h. die verholzten Zellen des Pflanzenkörpers, bestehen ihrer chemischen Natur nach aus dem Zellstoff, der Zellulose und dem Lignin. Während die Zellulose als einheitlicher Stoff, als ein polymeres Kohlenhydrat aufzufassen ist, war man über die Grundsubstanz des „Lignin“ wenig im klaren. Offenbar ist es ein Gemisch von Holzgummiarten, Pektinstoffen, Ligninsäuren, Eiweißstoffen, Glykosiden, Gerb- und Pflanzenfarbstoffen, Harzen und sonstigen akzidentellen Bestandteilen. Als charakteristisch wird ferner ein Stoff angesehen, der mit Anilinsalzen und Phlorogluzinsalzsäure sich färbt, den F. Czapek isoliert und als einen aromatischen Aldehyd charakterisiert hat.

Über die Entstehung des Holzes sind verschiedene Theorien aufgestellt worden, von denen die einen mehr die physiologischen Vorgänge betonen, die anderen den Prozeß auf rein chemischem Wege erklären wollen. Ich kann diese Versuche hier übergehen, nachdem von H. Wislicenus\*) eine Theorie

<sup>1)</sup> Meines Erachtens könnten solche Fettemulsionen von gleichmäßiger Teilchengröße dazu dienen, die genauen Dimensionen kleinster Kapillaren unter normalen Verhältnissen zu messen.

<sup>2)</sup> Weitere Literatur vgl. bei S. Bondi\*) und A. Neumann l. c.

aufgestellt und experimentell begründet ist, welche die Anschauungen in dieser Frage, sowie deren experimentelle Behandlung auf eine neue Basis stellte.

Er geht davon aus, daß der Kambialsaft, der während der sommerlichen Vegetationstätigkeit das zwischen Holz und Bast-schicht eingelagerte Kambialgewebe durchweicht, kristalloide Stoffe (Salze, Zuckerarten, Pflanzensäuren) sowie kolloide Stoffe enthält. Gerade die kolloiden Bestandteile (Bildungsstoffe oder Prokambium) sind aber sämtlich im Lignin gefunden worden.

Nach H. Wislicenus\*) zerfällt nun der Vorgang der Holzbildung in drei Abschnitte:

1. Bildung der Zellulosehydrogele in den jüngsten pflanzlichen Geweben als chemisch indifferenten Oberflächen- oder Gerüstkörper. Dieser primäre Vorgang wird wohl noch weiter aufzuklären sein.

2. An die Zellulose-Oberfläche lagern sich durch Adsorption und Gelbildung kolloide Bestandteile des Kambialsafte und verdicken auf diese Weise die Oberfläche.

3. Zwischen den adsorbierten Hydrogelen finden chemische Reaktionen statt, die zu dem Lignin führen.

Zur Begründung dieser Annahme war nachzuweisen:

a) daß sich dem Kambialsaft durch Adsorption kolloide Bestandteile entziehen lassen;

b) daß die adsorbierbaren Kolloide aus dem Kambial- und dem Blutungs-saft charakteristisch für deren Ligningehalt bzw. die Holzbildung sind;

c) daß sich der Gehalt an adsorbierbaren kolloiden Bestandteilen im Kambialsaft entsprechend den Vegetationsperioden (erkennbar durch die Jahresringe des Frühlommer- und Spätsommerholzes) verschiebt.

Einige Bäume geben derartige Mengen Blutungs- (Frühlommer-) saft, daß es leicht ist, an einem Tage zuweilen einen Liter und mehr zu gewinnen. Bekannt ist besonders die Birke, deren Saft in Norwegen, Schweden und Rußland teils frisch, teils vergoren getrunken wird; in Nordamerika gilt das gleiche für den Zuckerahorn. — Die Bäume wurden 30—40 cm über dem Boden ca. 10 cm tief angebohrt, in das Loch eine Glasröhre gesetzt und mit Baumwachs abgedichtet. Der Saft tropfte aus dem knieförmig gebogenen Rohr in eine Flasche.

Zur Gewinnung des Kambialsafte wurden Stämme der Birke, Fichte und Eberesche in 15—20 cm lange Stücke zersägt und davon 7—15 kg entrindet. Die Rinde wurde dann in der Längsrichtung des Stammes geschlitzt, die zarte Innenschicht der gelösten Rinden sowie die äußerste Kambialmasse der glatten Holzoberfläche mit Glasscherben abgeschabt. Das Schabsel wurde in 1—2 Liter Wasser gebracht und unter Zusatz eines Tropfens Thymollösung mehrere Stunden stehen gelassen. Dann wurde das Wasser abgegossen, der Rückstand in einer Obstpresse ausgequetscht und die vereinigten trüben Flüssigkeiten filtriert.

Die Adsorptionsversuche wurden teils mit zerkleinertem Zellstoff (Filtrierpapier) nach dem Schüttelverfahren, teils mit „gewachsener Tonerde“

nach dem Heberverfahren (vgl. S. 128 u. 129) ausgeführt. In beiden Fällen wurde die Menge des adsorbierten Stoffes durch Gewichtsbestimmung des Trockenrückstands festgestellt: a) einer abgemessenen Menge Flüssigkeit vor der Adsorption, b) des gleichen Volumens nach der Adsorption.

H. Wislicenus \*) konnte an Blutungssaft des Hornbaums, wie an Kambialsaft der Birke nachweisen, daß die Entziehung der kolloiden Stoffe in der Tat den Adsorptionsgesetzen entspricht, denn je verdünnter die Lösungen waren, um so mehr kolloide Stoffe wurden denselben relativ durch Faser-tonerde bzw. Filterpapier entzogen.

Es ergab sich ferner, daß der Blutungssaft der Birke nur wenig kolloide (3,5—8,4 %) Trockensubstanz enthält. Daraus schließt W., daß im Blutungssaft (bis zum Beginn der Blattentfaltung gegen Ende April) keine Neubildung von Kolloiden, sondern nur eine Auflösung alles Lösbaren erfolgt (teilweise Umkehrung der Holzbildung).

Der Kambialsaft hingegen enthält zur Zeit der lebhaften Holzbildung (Ende Mai bis gegen Ende Juli) große Mengen adsorbierbarer Kolloide (24—37 %). Gegen Ende Juli, Anfang August, wo die Holzbildung rasch aufhört, nimmt auch der Kolloidgehalt der Kambialsäfte rasch ab (Fichte Anfang Juli 31,1 %, Anfang August 6,45 %. — Eberesche Anfang Juli 24,19 %, Anfang August 8,04 % adsorbierbare Kolloide).

So hat H. Wislicenus den Vorgang der Holzbildung als einen kolloid-chemischen Prozeß überzeugend erwiesen.

---

Bei dem Aufbau der Organe spielen zweifellos die Enzyme eine hervorragende Rolle. — Wir wissen, daß zur Überführung der Kolloide in Kristalloide der Organismus sich der Enzyme bedient. Sie spalten Eiweiß in Polypeptide und Aminosäuren, Stärke in Zuckerarten usw. — Aber auch der Aufbau, die Synthese, erfolgt durch Enzyme. Die Reaktionen, welche durch die Enzyme beschleunigt werden, sind reversibel, und es kommt nur auf die äußeren Bedingungen an, ob das Gleichgewicht des Prozesses mehr nach der einen oder der anderen Seite verschoben ist. So hat z. B. Hill zuerst gezeigt, daß dasselbe Ferment, welches Maltose in Glukose spaltet, aus einer konzentrierten Lösung von Glukose Maltose bildet. Ähnliche Umkehrungen wurden später wiederholt konstatiert. Pottevin spaltete durch Pankreaslipase Fette und stellte mit demselben Enzym aus Glycerin und Ölsäure Fette her. — Die bekannte Fettspaltung vermittels des Enzyms der Rizinussamen wurde durch Welter so erfolgreich umgekehrt, daß er mit dem gleichen Enzym bis zu 30 % Neutralfett synthetisch gewinnen konnte.

Im allgemeinen verläuft der Spaltungsprozeß am besten bei Gegenwart von viel Wasser, während die Synthese am günstigsten bei Abwesenheit von Wasser erfolgt. — Der Organismus hat es somit in der Hand, durch Quellung und Entquellung der bei der Reaktion gegenwärtigen Kolloide den Prozeß in der einen oder der anderen Richtung verlaufen zu lassen. Quellung und

Entquellung sind aber wieder abhängig von der Bildung und Entfernung von Säuren durch die oxydativen Vorgänge. — Die Anhäufung des Reaktionsprodukts in der Lösung bringt die Reaktion zum Stillstand. Handelt es sich um Spaltungen, so können die kristalloiden Produkte leicht durch Diffusion entfernt werden. Dies trifft bei den kolloiden synthetischen Produkten nicht zu. Doch ist es hier auch nicht so erforderlich, da sie im Sinne des Massenwirkungsgesetzes aus der Reaktion ausscheiden.

Wir kennen Enzyme als Exkrete des Magens, des Darms, wir wissen aber auch, daß die Zelle selbst Enzyme beherbergt, es sei erinnert an das urikolytische Enzym der Leber, an die Zymase der Hefe, welche Zucker vergärt.

Wir müssen uns hier auch erinnern, daß die Enzyme unter den kolloiden Stoffen des Organismus mit am stärksten adsorbiert werden, und daß ihre Adsorptionsfähigkeit in höchstem Grade bedingt ist durch die saure oder alkalische Reaktion des Mediums. Ein Enzym kann derartig fixiert sein (z. B. Lab durch Kohle), daß seine Existenz überhaupt nicht mehr bemerkbar ist; ein Reaktionswechsel macht es lebendig. Es kann aber auch dadurch mobil werden, daß ein anderes Kolloid (in unserem Beispiel Kasein) hinzutritt, von dem es noch stärker adsorbiert wird. Wir ahnen somit, welche überragende Bedeutung den Enzymen im Leben der Zelle zukommt, ohne heute schon die Einzelheiten zu verstehen.

Viel durchsichtiger liegen die Verhältnisse bei der Dissimilation. Durch enzymatische Spaltung entstehen aus den kolloiden Produkten Kristalloide, die durch Diffusion in den Säftestrom gelangen und als Exkret den Körper verlassen oder, bis zur Kohlensäure oxydiert, ausgeatmet werden.

Wir dürfen uns allerdings nicht vorstellen, daß in jedem Falle die ganze kolloide Molekel in kristalloide Spaltstücke zerfällt. Dadurch, daß einzelne „Seitenketten“ (P. Ehrlich) abgerissen werden, ist eine Mannigfaltigkeit im Zellenleben geboten, wie wir sie allen unseren Erfahrungen gemäß voraussetzen müssen.

---

## Kapitel XV.

# Formbildung und Formveränderung, Wachstum und Entwicklung.

### Formbildung.

Von allen Problemen der Biologie ist das der konstanten Formbildung vielleicht das schwierigste und auch packendste. Wir sehen aus Zellen, die sich äußerlich kaum unterscheiden, eine Qualle, einen Eichbaum, einen Schmetterling, einen Menschen entstehen. Auf ihrem Entwicklungsweg machen sie stets die gleichen Formen durch, gelangen zu der gleichen Endform, die nach gleichmäßigen Altersveränderungen dem ewigen Kreislauf zurückgegeben wird.

Wenn wir versuchen, diese Entwicklungsvorgänge auf ein einfachstes Schema zurückzuführen, so gelangen wir zu den Diffusions- und Quellungserscheinungen mit Niederschlags-Membranbildung.

F. E. Runge, der Entdecker der Karbolsäure im Steinkohlenteer und der erste, welcher eine Anilinfarbe herstellte, gab im Jahre 1855 ein Buch heraus, das wohl eine der originellsten wissenschaftlichen Spielereien ist, die mir je vor Augen gekommen sind. Es heißt:

Der Bildungstrieb der Stoffe,  
veranschaulicht in selbständig gewachsenen Bildern  
von Dr. F. E. Runge.  
(Oranienburg. Selbstverlag.)

Das Buch besteht aus einer Sammlung von Löschpapierblättern, auf denen durch Auftupfen von mehreren anorganischen Salzlösungen, die miteinander in Reaktion treten und Farben geben, die merkwürdigsten Bildungen erzeugt sind. Man glaubt zunächst, niedere Tiere, Amöben, Rhizopoden, vor sich zu haben, und die Sammlung könnte ähnlich Häckels „Kunstformen der Natur“ als Vorlage für Kunstgewerbetreibende dienen, denen sie im Formen-, wie im Farbenreichtum eine Fülle von Anregungen bieten würde. Alle Blätter jener Sammlung sind vom Verfasser selbst hergestellt (nicht gedruckt) und sie werden nur von wenig Text begleitet, welcher die Herstellung erläutert.

Die Erklärung dieser Bildungen macht sich der Verfasser leicht; er sagt in einer Schlußbemerkung:

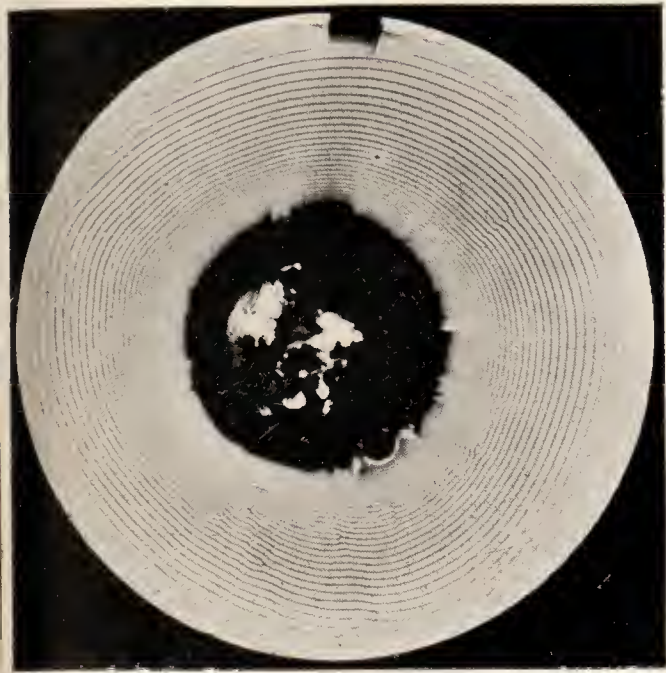
„Nach allem glaube ich nun die Behauptung aussprechen zu dürfen, daß bei der Gestaltung dieser Bilder eine neue bisher unbekannt gewesene Kraft tätig ist. Sie hat mit Magnetismus, Elektrizität und Galvanismus nichts gemein. Sie wird nicht durch ein Äußeres erregt oder angefacht, sondern wohnt den Stoffen ursprünglich inne und zeigt sich wirksam, wenn diese sich in ihren chemischen Gegensätzen ausgleichen, d. h. durch Wahlanziehung und Abstoßung verbinden und trennen. Ich nenne diese Kraft „Bildungstrieb“ und betrachte sie als Vorbild der in den Pflanzen und Tieren tätigen „Lebenskraft.“

Zur Erklärung jener Rungeschen Bilder braucht man natürlich keine besondere „Kraft“ heranzuziehen, sie sind das Resultat höchst komplizierter Diffusions- und Kapillarscheinungen, verbunden mit chemischen Umsetzungen. —

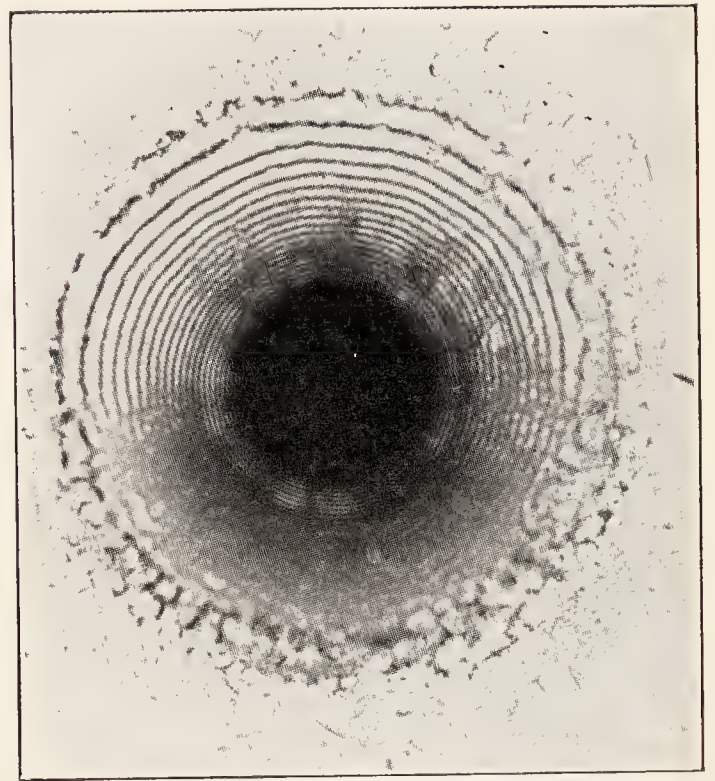
Was uns an jenen Rungeschen Bildern besonders interessiert, ist einerseits die Konstanz der Bildungen, bei Verwendung gleicher Stoffe, andererseits die außerordentliche Mannigfaltigkeit, bei Wechselwirkung verschiedener Körper. —

Bringen wir auf ein Stück Filtrierpapier, das mit Kalilauge getränkt ist, einen Tropfen Kupfersulfatlösung, so bildet sich an den Berührungsflächen





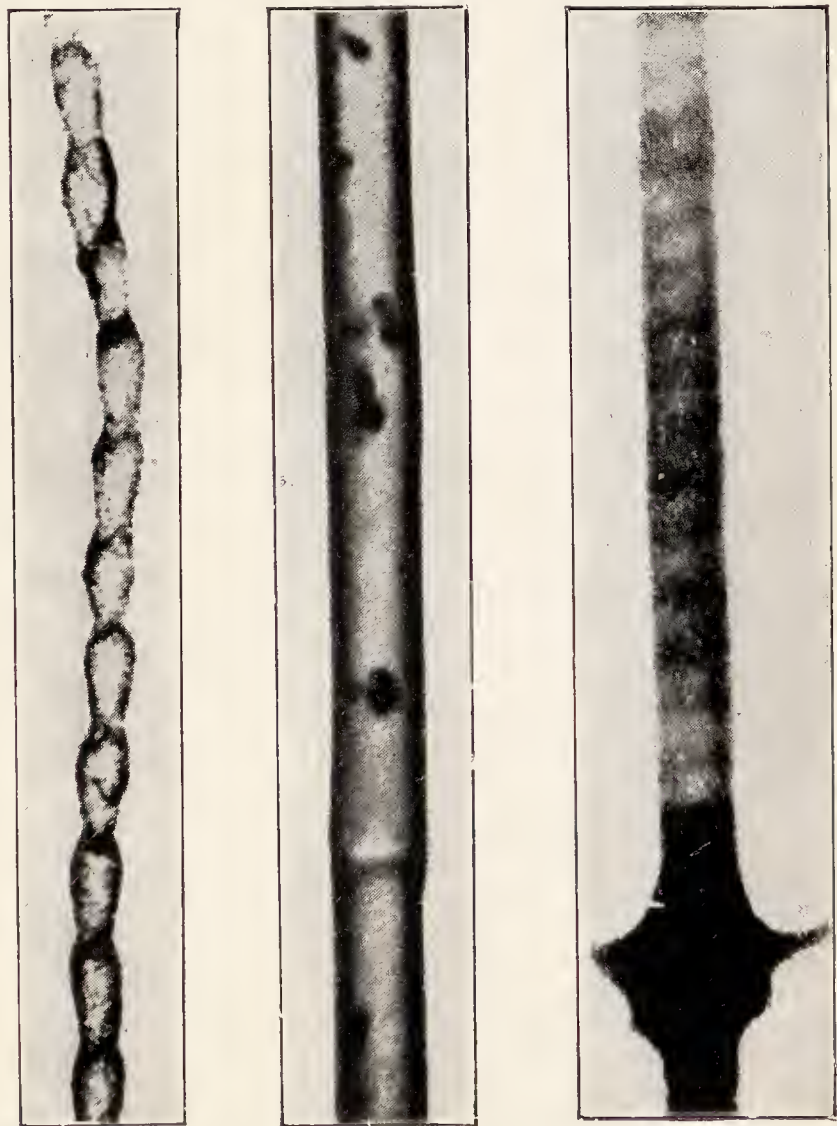
Liesegangscher Ring  
(R. Liesegang fec.).



Liesegangscher Ring (Silbernitrat-Chromgelatine). Während der Entstehung war die obere Seite belichtet, die untere unbelichtet. (Aufnahme von Keller im Institut für Kolloidforschung.)



Künstlicher osmotischer Tang (St. Leduc fec.).



Mikrophotographien von osmotischen Gewächsen; zeigen zelligen Bau. 60 fach vergr. (nach St. Leduc).



eine Membran von Kupferhydroxyd, die sich rasch aber stets in gleicher Weise verändert. Verwenden wir Kalilauge und Kupfersulfat stets in gleicher Konzentration, so hat auch die Kupferhydroxydgrenzschicht stets fast die gleichen Formen, sofern wir das gleiche Filtrierpapier benutzen. Eine Änderung in der Konzentration des einen oder anderen Bestandteils jedoch gibt auch der Membran eine andere Form. Bringen wir gar statt des Kupfersulfats einen Tropfen Kupfernitrat auf das Papier, so bekommen wir ganz andere Formen, ein Tropfen Nickelsulfat verändert das Bild wesentlich. Wir sehen somit, daß wir durch kleine Variationen in der Konzentration der Lösungen und deren chemischer Zusammensetzung zahllose Möglichkeiten neuer Formbildungen besitzen.

Im lebenden Organismus treten ununterbrochen Konzentrationsdifferenzen auf. — Nachdem wir durch die biologische Reaktion wissen, daß nicht nur so verschiedene Tiere wie z. B. Schaf und Löwe in ihren Geweben chemisch verschieden sind, sondern daß sich selbst Esel und Pferd, ja gar verschiedene Menschenrassen chemisch differenzieren lassen, nachdem ist auch die zweite Vorbedingung für verschiedene Formbildung, nämlich die Verschiedenheit der chemischen Zusammensetzung gegeben. — Reguliert werden die Vorgänge im Organismus durch den kolloiden Zustand und der kolloide Zustand ist es auch, welcher eine Erhaltung der Formen ermöglicht.

Die Tendenz zur Strukturbildung, zur Aneinanderlagerung in bevorzugten Richtungen wohnt bereits der Molekel inne. Ebenso wie bei Kristalloiden die Atome und Atomgruppen sich geordnet in regelmäßiger Wiederholung aneinanderlagern, so findet dies auch bei den weit größeren Kolloidmolekeln und Mizellen statt. Von ersteren unterscheiden sie sich nur dadurch, daß sie nach außen nicht durch ebene Flächen begrenzt sind; die innere kristalline Struktur läßt sich aber bei vielen von ihnen durch das Röntgenspektrogramm nachweisen. Wir wissen heute auf Grund der Forschungen R. O. Herzogs\*<sup>3)</sup> und seiner Schüler Jancke, Gonell, Mark, Polanyi, Schmid und Weissenberg, daß natürlich gewachsene Zellulose, Seide, Chitin, eine kristalline Struktur aufweisen (vgl. S. 83 u. Tafel I, S. 80). Auch im tierischen Haar, Muskel, Sehne und Nerv spielen Kristallstrukturen eine Rolle. — Als eine „Kristallisationstendenz“ dürfen wir die gerichtete Aneinanderlagerung von kolloiden Mizellen ansprechen, wie wir sie bei der stäbchenförmigen Koagulation von Vanadinpentoxyd, Eisenoxyd, vielen Farbstoffen und Fibrin kennen (s. S. 9 u. 10).

So können wir nachweisen, daß bereits den einfachsten Bausteinen eine Formtendenz innewohnt, aus der heraus zwangsmäßig der komplizierte Organismus entstehen muß.

Versuchen wir allerdings diese allerallgemeinsten Gesichtspunkte zu verlassen und uns etwas bestimmter mit der Frage, mit gewissen Einzelheiten, zu befassen, so sehen wir uns fast unüberwindlichen Schwierigkeiten gegenüber.

Wirft man in eine verdünnte Lösung von Ferrozyankalium einige Körnchen Kupfersulfat, so sieht man, wie sich zunächst eine braune Hülle bildet, die Ausläufer ausschickt, nach oben wächst, und nach einer halben Stunde

ist die Flüssigkeit mit Formen durchsetzt, die in Gestalt und Farbe lebhaft an Meerestang erinnern; hat man dem Wasser ein wenig Gelatine zugesetzt (0,5 %), so besitzen diese Gebilde auch eine gewisse Stabilität. Ihre Entstehung ist sehr einfach zu erklären: das Kupfersulfat löst sich, bildet sofort eine halbdurchlässige Membran von Ferrozyankupfer, durch die kein Kupfersulfat austreten, wohl aber Wasser eintreten kann. Da sich innen eine konzentriertere Lösung von Kupfersulfat bildet, wird so lange Wasser eingesaugt, bis die Membran platzt, dadurch kommt die Kupfersulfatlösung von neuem in Berührung mit dem Ferrozyankalium, bildet eine neue Haut aus Ferrozyankupfer und das Spiel geht weiter.

Stéphane Leduc hat sich auf das Eingehendste mit diesen Gebilden befaßt und ist in zahlreichen Veröffentlichungen für deren Bedeutung eingetreten<sup>1)</sup>.

Ich lasse hier einige Vorschriften von ihm folgen: Man stelle sich Körner her aus 1 Teil Zucker und 1 bis 2 Teilen Kupfersulfat. Diese säe man in eine Flüssigkeit von 40°, welche besteht aus 100 Teilen Wasser, 10 bis 20 Teilen einer 10%igen Gelatine, 5 bis 10 Teilen einer gesättigten Ferrozyankaliumlösung und 5 bis 10 Teilen gesättigter Chlornatriumlösung. Man erhält so Bildungen wie auf Tafel V, S. 280, die 40 cm Höhe erreichen können. — Nach dem Erkalten erstarrt die Gelatine und man kann die Gebilde aufbewahren. — Andere Formen ergeben sich, wenn man Körnchen von geschmolzenem Chlorkalzium oder Chlorbarium in eine konzentrierte Lösung von Soda wirft.

Ein. anderes Rezept:

1 l Wasser	
33%ige Kaliwasserglaslösung . . . . .	60 g
Gesättigte Sodalösung . . . . .	60 „
Gesättigte Natriumphosphatlösung . . . . .	60 „

Chlorkalziumkörnchen eingesät geben schön verzweigte Gebilde.

Je konzentrierter die Lösungen sind, um so rascher ist das Wachstum, um so verästelter und zarter sind die Gebilde. — Verdünnt man die Außenlösung während des Wachstums, so kann man Formen mit Stengel und Dach wie Pilze (Champignon, Fliegenpilze usw.) erzeugen. — Auf kleine osmotische Druckänderungen reagieren diese Gebilde durch Änderung der Wachstumsform.

St. Leduc hat berechnet, daß ein Körnchen Ferrozyankalium beim Wachstum das 150fache seines ursprünglichen Gewichts erreicht, und die Kalkgebilde das Mehrhundertfache ihres ursprünglichen Gewichts annehmen.

Auch die innere Struktur hat manche Ähnlichkeit mit natürlichen Gebilden. Es ist ihr ein zelliger Bau eigen, wie St. Leduc durch Mikrophoto-

<sup>1)</sup> St. Leduc, Biochem. Ztschr. (Festband f. H. J. Hamburger) 1908, 280 u. ff. — Les croissances osmotiques et l'origine des êtres vivants (Bar-le-Duc 1909). — Les bases physiques de la vie et la biogenèse (Presse médicale 7, 12, 1909). — Théorie physico-chimique de la vie (Paris 1910). — La dynamique de la vie (A. Poinat, Paris 1913) und viele andere.

graphien (Tafel V, S. 280) zeigen konnte, und wie sich aus der Entstehung von selbst ergibt. Die Lösung z. B. von Kupfersulfat, die mit einer Ferrozyankupfermembran umgeben ist, zieht so viel Wasser ein, bis die Membran platzt, und es ergießt sich etwas Kupfersulfatlösung nach außen, umgibt sich aber sofort wieder mit einer Ferrozyankupferhaut; eine neue Zelle hat sich gebildet. Das Spiel wiederholt sich, Zelle schließt sich an Zelle.

Auf Bildungen, welche den St. Leducschen Formen ähneln, ist unabhängig von jenem auch von verschiedenen anderen Seiten hingewiesen worden. So hat z. B. D. Uhlenhuth\*) reizende Gewächse erzeugt, indem er eiserne Objekte in Antiformin legte. Antiformin ist eine Mischung von unterchlorigsaurem Natrium mit Natronlauge. Die Bildungen bestehen aus Eisenoxyd, und ihre Entstehung läßt sich auf Grund der vorigen Darlegungen leicht verstehen. Da sich immer erst durch Einwirkung des unterchlorigsauren Natriums auf das Eisen eine kleine Menge wasserlösliches Eisensalz bilden muß, so geht das Wachstum hier viel langsamer vor sich, die Bildungen sind viel zarter und vielleicht noch natürlicher. In 14 Tagen werden Gebilde von 5 bis 10 cm Höhe erreicht.

Es ist nicht zu verkennen, daß die hier wiedergegebenen Gebilde äußerlich eine große Ähnlichkeit mit natürlichen Algen, Pilzen usw. besitzen, daß sich die Kern- und Zellteilung, das Wachstum, kurz alle möglichen Erscheinungsformen imitieren lassen, und auch der innere Bau erinnert in manchen Punkten an eine zellige Struktur. Zweifellos kommen auch in der Natur Bildungen vor, welche in Art jener osmotischen Kunstprodukte entstanden sind. H. Müller-Thurgau\*) hat in Obstweinen nach der Gärung auf der abgesetzten Hefe Blasen gefunden, die mit Bakterien erfüllt waren (Abb. 65). Diese „Bakterienblasen“ entstanden dadurch, daß die von den Bakterien ausgeschiedenen kolloiden Substanzen mit dem gerbstoffhaltigen Obstwein eine halbdurchlässige Membran, eine Blase bilden, die wächst und Schläuche ausschickt. —

Haben wir nun wirklich in der Bildung jener Formen eine Analogie zu der Entstehung der natürlichen Organismen zu erblicken? Wir können hier ganz davon absehen, daß chemisch auch nicht die leiseste Ähnlichkeit mit Organismen besteht, denn St. Leduc und alle, die seine Ansicht teilen, sprechen ja nur von der Gleichartigkeit der physikalischen Kräfte, welche in den einen wie in den anderen wirken.

Es ist ein gewisser Nachteil für die wissenschaftliche Behandlung der ganzen Frage, daß die äußere Ähnlichkeit (Form und Farbe) jener Kunstprodukte so frappant mit natürlichen Gebilden übereinstimmt. Man wird

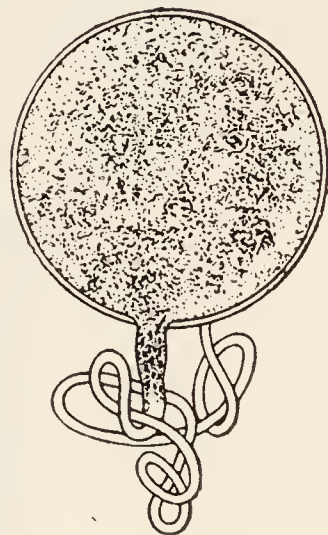


Abb. 65.

Blase von *Bacterium mannitopoeum* aus einer Reinkultur in sterilem Birnsaft. Die Blase hat einen langen durchsichtigen Schlauch getrieben. Vergr. 200:1 (nach H. Müller-Thurgau).

unwillkürlich an eine Wachsfigur erinnert, die Arme und Beine bewegt. Bereits der innere Bau hat bis auf die zellige Anordnung nur noch wenig Ähnlichkeit mit einem natürlichen Organismus, und verfolgen wir im einzelnen die Zellteilung und Zellvermehrung, so versagt die Analogie scheinbar vollkommen. — Die St. Leducschen Gebilde nehmen nach innen keine Nahrung außer Wasser auf, ihre Gewichtsvermehrung an fester Substanz besteht nur aus Hautbildung, trotz der an höhere Organismen erinnernden Form besitzen sie keine differenzierte innere Struktur, die Zellteilung hat nicht die entfernteste Ähnlichkeit mit der natürlichen Zellteilung, sie erfolgt ruckweise durch Platzen usw. Wir könnten die Zahl der Unähnlichkeiten noch beliebig vermehren, wir könnten zeigen, daß ein Stoffwechsel bei solchen Gebilden ausgeschlossen ist, ebenso wie die Entstehung von Keimzellen, doch scheint mir ein solches Negieren

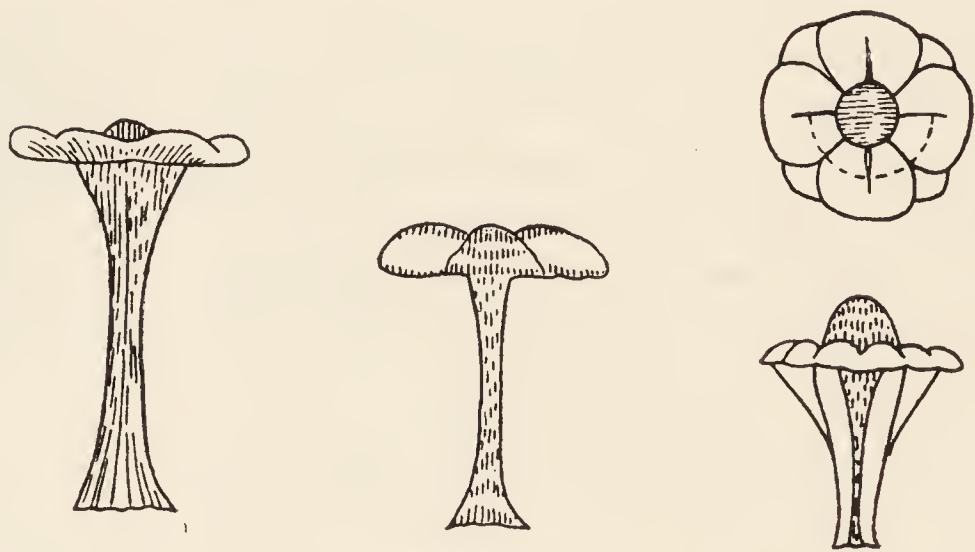


Abb. 66.

Medusenförmige Koagulationsformen aus Gelatine (nach Hatschek\*<sup>10</sup>)).

unfruchtbar. Wir sollten bei all diesen Unähnlichkeiten nicht übersehen, daß die physikalischen Kräfte, welche jene anorganischen Gebilde erzeugen, ähnliche sind, wie die, welche Wachstum und Formbildung der organisierten Materie bewirken: Membranen, osmotischer Druck, Diffusion.

In einem Punkt allerdings versagen die Leducschen Analogien vollkommen: es fehlt, außer bei den Membranen, das kolloide Material. Früher haben wir gesehen, daß die Quellung sehr häufig den osmotischen Druck ersetzt. Denken wir uns somit das kristalloide Material St. Leducs durch quellungsfähige Kolloide ersetzt, so kommen wir auf die physikalischen und chemischen Grundbedingungen für Wachstum und Formbildung der Organismen.

Hierin kommen die Gebilde, welche E. Hatschek\*<sup>10</sup>) erzeugte, den natürlichen Bedingungen bereits viel näher. — d'Arcy Thompson hatte die Ansicht ausgesprochen, „daß viele organische Formen den Symmetrien schwingender Körper nahezu entsprechen, und daß viele andere Organismen in auffallender Weise an Formen erinnern, wie sie vorübergehend durch Spritzer und Wirbel erzeugt werden.“ Zur experimentellen Prüfung dieser Annahme ließ Hatschek Gelatinesole von 10 bis 14% und Gummiarabikumsole von

9% in koagulierende Lösungen, z. B. Aluminiumsulfat und andere Lösungen verschiedenster Zusammensetzung tropfen. So erhielt er Koagulationsformen, die in der Tat den Erwartungen entsprachen. Abb. 66 zeigt medusenförmige Gebilde, Abb. 67 Modelle von roten Blutkörperchen. Geringe Änderungen in der Temperatur, der Konzentration, wie sie auch im Leben vorkommen, ergaben Formänderungen, welche an die Formabweichungen bei der Entwicklung von Organismen gemahnten.

Für ein ernsthaftes Studium dieser Fragen, welches sich nicht nur auf Äußerlichkeiten erstreckt, stecken wir allerdings nur in den ersten Anfängen. (Vgl. R. E. Liesegang\*<sup>7</sup>), Nachahmung von Lebensvorgängen.)

Die soeben beschriebenen Gewächse bieten nur Analogien zu Organismen, die allseitig von Wasser umgeben sind; doch gibt es auch solche, die sich dem Wachstum der Landpflanzen an die Seite stellen lassen. Zunächst sei erinnert an die sog. „Ausblühungen“ mancher kristalloider Stoffe, besonders

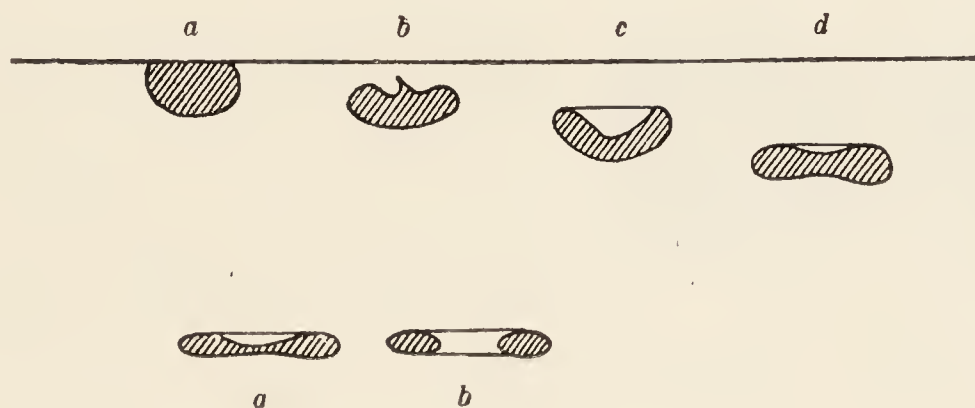


Abb. 67.

Blutkörperchenförmige Koagulationsformen aus Gummiarabikum  
(nach Hatschek\*<sup>10</sup>).

von Ammonsalzen. Eingehender sind studiert das Wachstum und die Struktur der Fasertonerde (H. Wislicenus\*<sup>1</sup>). Läßt man Aluminiumgrieskörner, die durch Berührung mit Spuren von Quecksilber bzw. Sublimat aktiviert sind, an feuchter Luft liegen, so sieht man alsbald weiße faserartige Gebilde aus dem Metall herauswachsen, die binnen einigen Stunden mehr als 1 cm Länge erreichen können. Aus dem Aluminium entsteht unter Mitwirkung des Quecksilbers als Katalysator Aluminiumhydroxyd nach der Formel:  $\text{Al} + 3 \text{H}_2\text{O} = \text{Al}(\text{OH})_3 + 3 \text{H}$ .

Hier ist es also nicht der osmotische Druck des eindringenden Wassers, der die Hülle zum Platzen bringt, und so neue Metallflächen zur Reaktion veranlaßt, sondern der Gasdruck des Wasserstoffs. —

Wenn die Analogie zum Wachsen echter Organismen auch hier wieder viele Lücken läßt, so zeigt dafür die entstandene Faser gewisse Ähnlichkeit mit der echten Faser (vgl. Tafel VI, S. 288).

Auch bei der Rostbildung lassen sich ähnliche Vorgänge verfolgen, wie A. Ackermann\*) zeigte. Die von ihm erhaltenen mikroskopischen Ferrohydratfäden und -fasern zeigen größte Ähnlichkeit mit jenen, die man bei Eisenbakterien findet.

Schon einen Schritt näher zu den natürlichen Strukturbildungen führt das Bechholdsche Kapillarphänomen (Bechhold\*<sup>20</sup>), W. Kraus\*). Dies besagt folgendes: Wird ein poröser Körper mit einer Salzlösung getränkt, so wandert das Salz beim Trocknen in die Oberfläche. — Der Vorgang spielt in der Bodenkunde (vgl. H. Puchner\*) und in der Pflanzenernährung eine große Rolle, denn er bedingt, daß die Nährsalze sich stets an der Erdoberfläche anreichern; man könnte sich aber denken, daß diese Erscheinung auch in der Entwicklung des Pflanzenindividuums wirksam ist. Eine interessante Erklärung für das Phänomen gibt K. Schultze\*) aus der besseren Benetzbarkeit ausgeschiedener Salzkristalle gegenüber dem unlöslichen porösen Körper.

### Analyse der Entstehung von Strukturen.

Was für den Physikochemiker die Phase ist, das ist für den Biologen die Zelle und das Gewebe. Wie die Phase sind Zelle und Gewebe „durch physische Trennungsflächen gegeneinander abgegrenzte Teile eines Gebildes“ (Wilh. Ostwalds Definition der Phase). Die Abgrenzung kann aus einer unsichtbaren Übergangsschicht bestehen (vgl. S. 66 u. 267). Am augenfälligsten ist jedoch die Trennungsfläche, wenn sie von einer sichtbaren Membran gebildet wird. — Eine solche ist stets, ob sichtbar oder unsichtbar, ein wasserärmeres Gebilde. An der Grenzfläche gegen Luft kann sie durch Austrocknung sich bilden. Innerhalb des Organismus müssen wir jedoch annehmen, daß sie nach Art der chemischen Niederschlagsmembranen entstehen. Fügen wir Silbernitrat zu einer Lösung von Kochsalz, so entsteht ein Niederschlag von Chlorsilber. Lassen wir jedoch Kochsalz und Silbernitrat in einer Gallerte zusammendiffundieren, so entsteht am Ort des Zusammentreffens eine Membran von AgCl. Im Eingang dieses Kapitels haben wir die Konsequenzen bereits eingehender behandelt. Es sei deshalb hier nur erinnert, daß nicht nur Kristalloide solche Membranen in einer Gallerte bilden können, sondern, daß H. Bechhold\*<sup>2</sup>) auch mit eiweißhaltigem Material (Phosphorsäure, Ziegen Serum und Anti-Ziegen-Kaninchenserum) Membranen in Gallerten erzeugte. — Theoretisch bietet somit die Entstehung von Membranen nicht die geringsten Schwierigkeiten.

Die Bildung eines Niederschlags gibt der Weiterentwicklung der Vorgänge in einer Gallerte eine Richtung. In welchem Sinne das gemeint ist, sei an einigen Beispielen erläutert; zunächst bei der Membranbildung. Stoffe, die keine Niederschlagsmembran bilden, diffundieren unbehindert durcheinander, mischen sich mit der Zeit vollkommen. Hat sich eine halbdurchlässige Membran gebildet, so wirkt diese als feste Wand, die jede weitere Mischung aufhebt. — Läßt man zwei Lösungen von gleichem osmotischem Druck in einer Gallerte zusammendiffundieren, bis sie eine einigermaßen durchlässige Membran bilden, z. B. Chlornatrium und Silbernitrat, so hört die Diffusion auf, sobald die Membran eine sehr geringe Dicke erlangt hat. Ist jedoch der osmotische Druck auf einer Seite höher, so wächst



die Membran so lange, bis wieder auf beiden Seiten gleicher osmotischer Druck herrscht (N. Pringsheim\*), H. Bechhold\*<sup>1)</sup> und J. Ziegler). —

Höchst interessant gestalten sich die Vorgänge, wenn sich gleichzeitig an mehreren Stellen Niederschläge bilden. Diese Vorgänge sind von R. Liesegang\*<sup>3)</sup> studiert. Setzen wir auf eine Platte, die z. B. mit Chlornatriumgallerte überzogen ist, einen Tropfen Silbernitrat, so bildet sich ein scheibenförmiger Niederschlag von Chlorsilber, dessen Umfang nach allen Seiten gleichmäßig (kreisförmig) sich vergrößert, in dem Maß wie das Silbernitrat in die Chlornatriumgallerte eindiffundiert. — Setzt man jedoch zwei Tropfen Silbernitrat in Entfernung von einigen Zentimetern auf die Chlornatriumgallerte, so entsteht ein Bild wie Abb. 68: die beiden Chlorsilberniederschläge wachsen aufeinander zu, man beobachtet eine „scheinbare chemische Anziehung“. — Der Grund ist folgender: Sobald durch Aufsetzen von Silbernitrat, durch Niederschlagsbildung, der Gallerte Chlornatrium entzogen wird, kommt Bewegung in die ganze Chlornatriummasse: durch die Entstehung des Niederschlags verarmt die betreffende Stelle an Chlorionen, die aus der Umgebung neu hinzuströmen. Sind nun auf einer Chlornatriumgallerte zwei benachbarte Silbernitratropfen aufgesetzt, so bildet sich zwischen ihnen ein chlorarmer Bezirk, der ein rascheres Vordringen des Silbernitrats ermöglicht. —

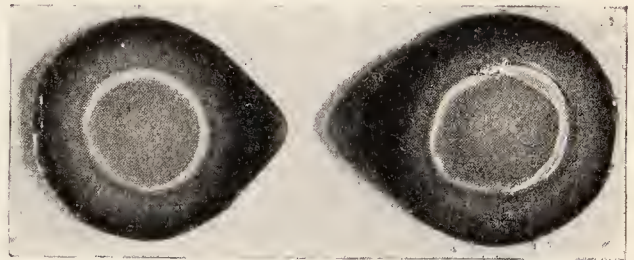


Abb. 68.

Scheinbare chemische Anziehung  
(R. Liesegang fec.).

Was hier für Chlorsilber gezeigt ist, gilt für jeden andern Niederschlag, ja für jede osmotische Störung, sofern nur diffusible Stoffe in einer Gallerte vorhanden sind.

Treten solche Störungen (Niederschläge, Membranen) gleichzeitig an verschiedenen Stellen auf, so ist die Möglichkeit zur Entstehung der kompliziertesten Gebilde gegeben.

Hierzu kommen noch die Abänderungen, welche in dem einfachen Verlauf durch Quellung und Entquellung des kolloiden Materials gegeben sind.

Die Analyse eines solchen Vorgangs an lebendem Material ist meines Wissens bisher noch nicht geglückt. Nur auf eine Analogie möchte ich hier hinweisen: C. U. Ariens Kappers\*) hat mit dem Namen *Neurobiotaxis* eine Erscheinung an Nervenfasern beschrieben: Werden zwei Nervenzellen, die in einer gewissen Entfernung voneinander sind, gleichzeitig oder direkt hintereinander gereizt oder verletzt, so erfolgt das Auswachsen der Hauptdendriten der betr. Ganglienzellen in der Richtung der anderen gereizten oder verletzten Zellen. Wir haben also hier ein Aufeinander-Zuwachsen analog der soeben beschriebenen scheinbaren chemischen Anziehung.

Reaktionen, die sich auf einem engen Raum abspielen, bei denen „Verlauf und Ergebnis durch die örtliche Festlegung des chemischen Prozesses bestimmt werden“, bezeichnet Kohlschütter\*<sup>2)</sup> als topochemische Reaktionen.

Selbstverständlich beeinflussen sich die Zellen gegenseitig in ihrer Form. Ein Gebilde, das sich unbeeinflußt kugelig entwickeln würde, gewinnt unter dem Druck der Nachbarzellen eine wabenförmige, faserige, pflasterartige Form. Wir dürfen daher wohl auch die Bildung von Zellformen als topochemische ansprechen.

### Geschichtete Strukturen.

Wir haben gesehen, daß, wenn sich in einer Gallerte zwei Lösungen begegnen, welche einen Niederschlag bilden, an der Berührungsstelle eine Niederschlagsmembran entsteht. Sofern diese genügend durchlässig ist und die eine Lösung höheren osmotischen Druck besitzt, wächst die Membran ununterbrochen weiter, sie wird immer dicker, bis auf beiden Seiten derselben gleicher osmotischer Druck herrscht. Im Jahre 1898 veröffentlichte R. E. Liesegang\*<sup>1)</sup> eine Beobachtung, welche mit dem oben geschilderten kontinuierlichen Wachstum nicht im Einklang steht.

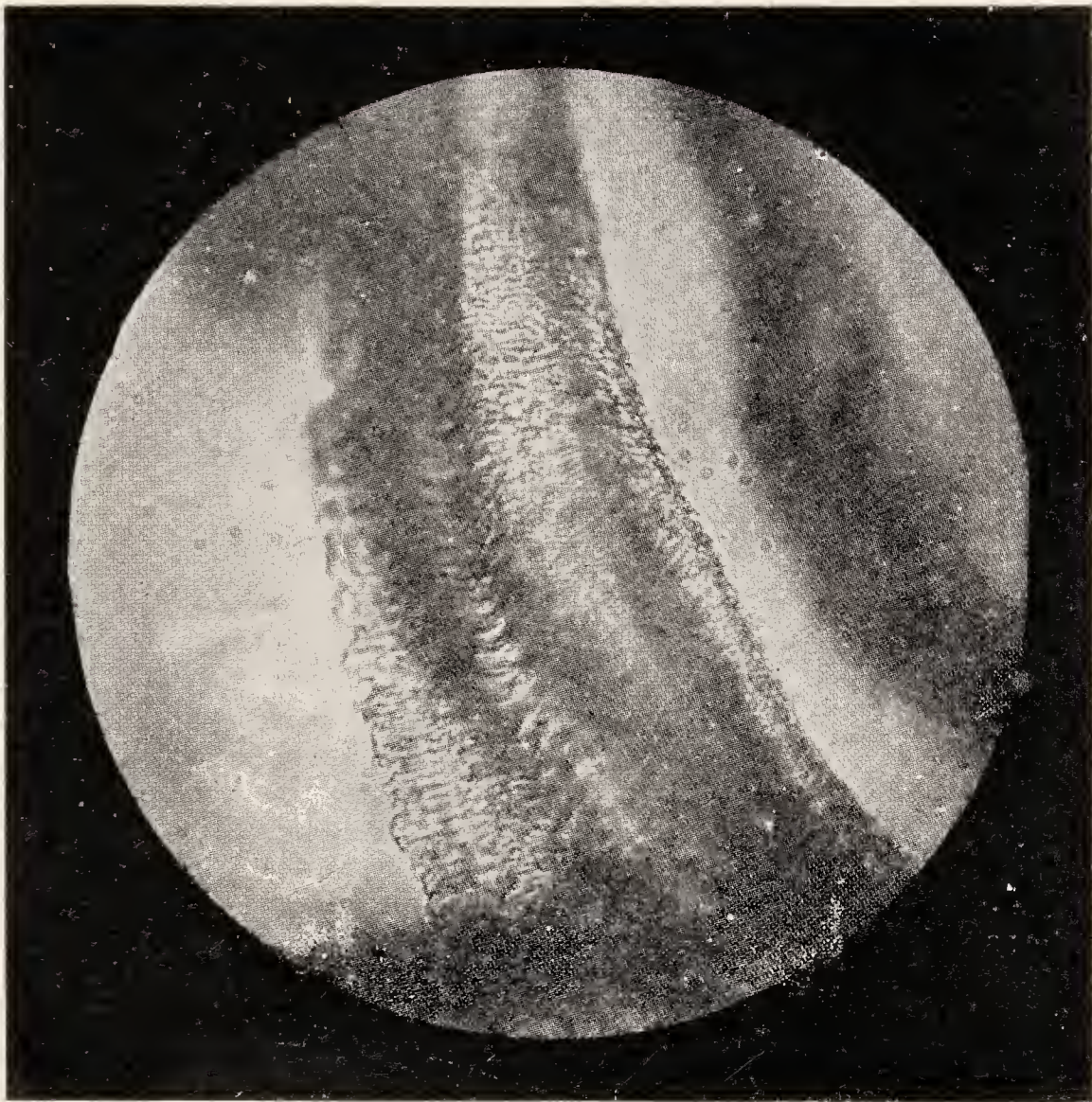


Abb. 69.  
Schichtungen  
in einem  
Proberöhrchen  
(n. F. Stoffel).

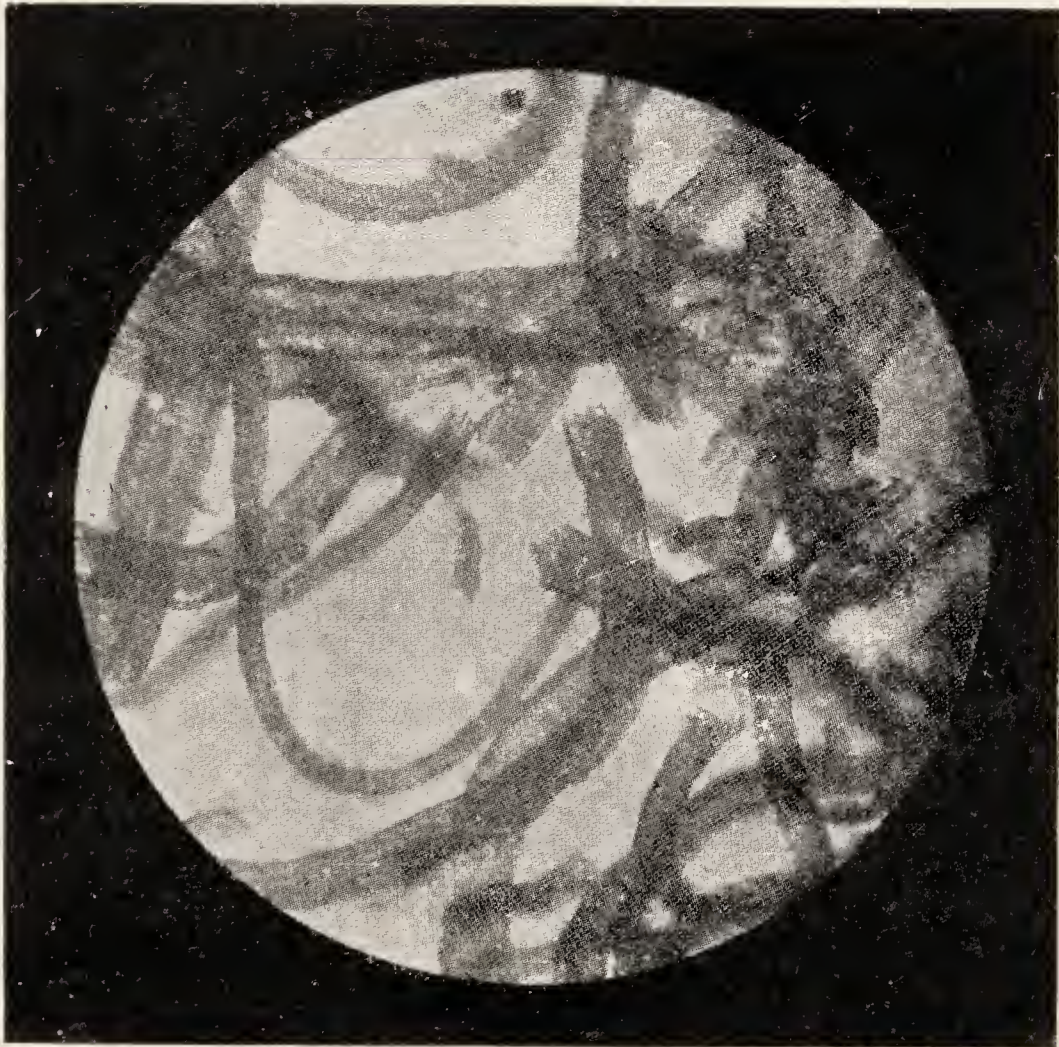
Löst man z. B. Ammoniumbichromat in verflüssigter Gelatine und läßt diese in einer flachen Schale erstarren, bringt darauf einen Tropfen Silbernitrat, so bildet sich bei der Diffusion keine immer breiter werdende Niederschlagsmembran von Silberchromat, sondern es entstehen konzentrische Schichten, die man als Liesegangsche Ringe bezeichnet (s. Tafel V, S. 280). Man kann den Versuch auch derart anordnen, daß man die Ammoniumbichromatgelatine in einem Reagensglas erstarren läßt und etwas Silbernitrat darüber schichtet. Man bekommt dann statt der Ringe richtige Niederschlagsmembranen, welche durch silberchromatfreie Schichten voneinander getrennt sind (s. Abb. 69).

In der Folge haben sich noch zahlreiche Forscher u. a. Wilh. Ostwald\*<sup>2)</sup>, J. Hausmann\*), H. W. Morse\*) und G. W. Pierce, H. Bechhold\*<sup>2)</sup>, E. Hatschek\*<sup>4)</sup>, Sven Odén\*) und G. Köhler, sowie F. Köhler\*) (vollständige Literatur bei Dhar und Chatterji) mit der Entstehung dieser Ringe beschäftigt. — Es sind zahlreiche Theorien über die Ursache der Liesegangschen Ringe aufgestellt worden. Nachstehende Erklärung dürfte wohl den Tatsachen im ganzen gerecht werden.

Denken wir uns eine Kaliumbichromatgallerte überdeckt von einer Silbernitratlösung höheren osmotischen Drucks, so wird diese in die Gallerte eindiffundieren. Sobald das Löslichkeitsprodukt  $\text{Ag}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  überschritten ist, fällt es als unlösliche Membran aus. Diese hat die Eigenschaft, gelöstes  $\text{Ag}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  zu adsorbieren. Das weiter diffundierende  $\text{AgNO}_3$  findet somit eine  $\text{Cr}_2\text{O}_7$ -arme Zone vor, in der es nicht zur Niederschlagsbildung kommt. Wäh-



Stück doppeltbrechende Fasertonerde, 440 fache Vergr. (nach H. Wislicenus).



Fasern der Fasertonerde, 40fach vergr. (nach H. Wislicenus).



renddessen diffundiert das  $K_2Cr_2O_7$  dem sich ausbreitenden  $AgNO_3$  entgegen, bis wieder eine Niederschlagsbildung möglich ist. Nun wiederholt sich das gleiche Spiel stets von neuem. Da die Gelatine mit zunehmender  $Ag_2Cr_2O_7$ -Bildung immer mehr an  $Cr_2O_7$  verarmt, so müssen auch die Niederschlagszonen immer größere Abstände voneinander annehmen. —

Auf Grund dieser Darlegung sollte jede Niederschlagsbildung in Membranen zu ähnlichen „rhythmischen Strukturen“ führen. In der Tat ist es mit zahlreichen Substanzen auch in anderen Gallerten gelungen, solche Strukturen zu erhalten, vorausgesetzt, daß die Bedingungen optimale sind.

Mit organischer Materie hat H. Bechhold \*<sup>2</sup>) ähnliche geschichtete Membranen hergestellt. Dies gelingt leicht, wenn man Serum mit Gelatine

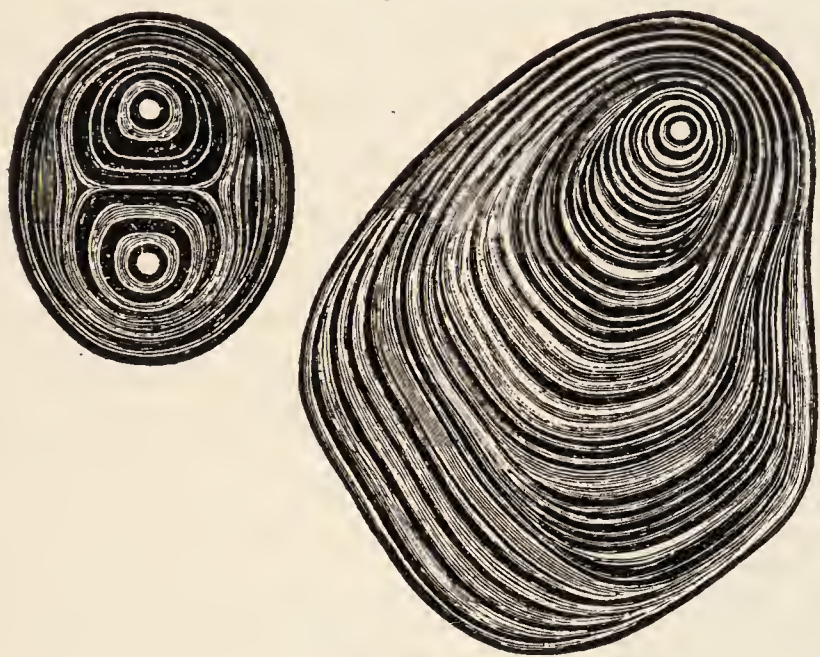


Abb. 70.  
Stärkekekörner (nach Kienitz-Gerloff).

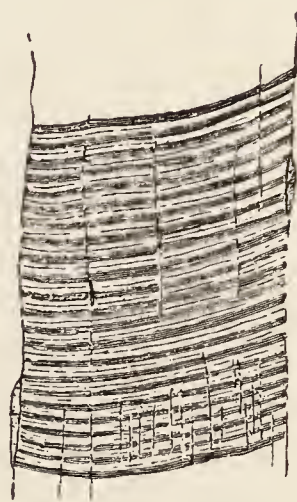


Abb. 71.  
Quergestreiftes Muskelbündel (nach Stöhr).

gemischt in einem Reagensglas erstarren läßt und Metaphosphorsäure darüber schichtet. Die Zahl und Schönheit der geschichteten Membranen hängt sehr von den Konzentrationsverhältnissen ab. Am besten ist 2,5% Serum + 5% Gelatine, darüber dann 2%ige Metaphosphorsäure; er erhielt so bis zu 5 konzentrische Ringe. — Auch durch Eindiffusion von Ziegen Serum in Gelatine mit Antiziegen-Kaninchenserum konnte Verfasser zwei parallele Membranen erhalten (vgl. auch L. Reiner\*) und K. Kopp).

Bei der Bildung dieser Art von geschichteten Membranen spielt offenbar die S. 98 u. ff. beschriebene Erscheinung eine wesentliche Rolle: Kolloide flocken sich nur in bestimmten Mischungsverhältnissen aus, während bei Überschuß des einen oder anderen Lösung eintritt. Diesen Vorgang kann man bei der zuletzt beschriebenen Membranbildung mit den Augen verfolgen.

Die Entstehung „rhythmischer Strukturen“ ist keineswegs nur von der Niederschlagsbildung durch Zusammendiffusion zweier Lösungen abhängig. Auch durch Auskristallisation (z. B. Trinatriumphosphat) oder Ausfrieren (Wasser) kann man in einer Gallerte ähnliche Strukturen erhalten.

Bei den Silberchromatstrukturen spielt das Licht eine begünstigende Rolle, wie aus Tafel V, S. 280 ersichtlich, wo die unbelichtete Seite nur sehr mangelhafte Ringbildung aufweist (vgl. auch E. Hatschek\*<sup>9</sup>).

Bei Organismen stoßen wir sehr häufig auf geschichtete Strukturen, die in den meisten Fällen durch rhythmische Auflagerung (Apposition) entstanden sein werden. Die Jahresringe der Bäume, die verschiedene Zahl der Schichten in den Otolithen junger und alter Fische können wohl kaum anders erklärt werden, als daß auf Zeiten starker Anlagerung Ruheperioden folgen. — Im Gegensatz zu diesen „äußeren Rhythmen“, die offenbar durch

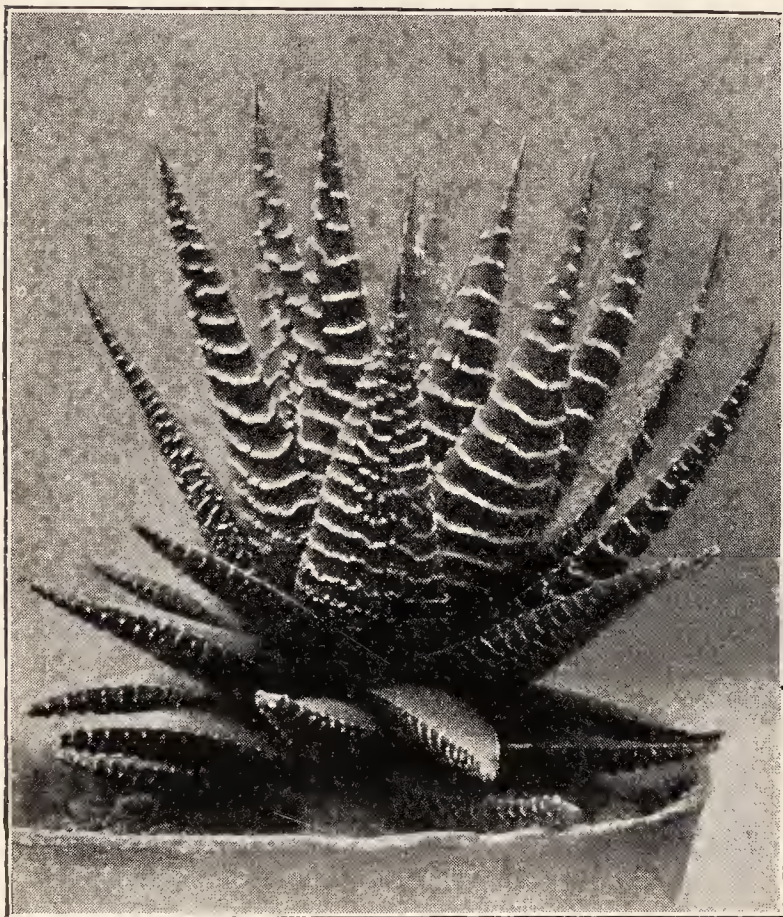


Abb. 72.

Sukkulenteblätter mit rhythmischen Querstreifen (nach E. Küster).

wechselnde Bedingungen von außen her dem Organ aufgeprägt sind, gibt es aber auch geschichtete Gebilde mit „inneren Rhythmen“, bei denen an Liesegangsche Ringe zu denken ist. An solche werden wir erinnert bei Stärkekörnern (Abb. 70), bei den Kiesel-, Spongien- und Kalkgebilden der Spongien und den perforierten Kalkschalen der Foraminiferen, bei zahlreichen Fischschuppen. — R. Liesegang\*<sup>5</sup>) erwähnt ferner die Lamellen konzentrisch um die Haversschen Kanäle an den Knochen der Wirbeltiere und die Stäbchen der Netzhaut. — Die rhythmischen Zeichnungen der Schmetterlingsflügel vergleicht W. Gebhardt ebenfalls mit Liesegangschen Strukturen. — Die groben Schichten der Otolithen von Fischen, der Jahresringe von Bäumen, der konzentrischen Strukturen von Perlen werden von noch feineren Schichten durchsetzt, die R. Liesegang mit der Bildung der beschriebenen Ringe in Parallele stellt. — E. Küster\*<sup>1</sup>) hat auf eine große Anzahl rhythmischer Erscheinungen im Pflanzenreich aufmerksam gemacht, bei denen der Einfluß äußerer Kräfte nicht zu erkennen ist und die er deshalb auf das Liesegangsche Prinzip zurückführt. U. a. seien erwähnt die Membranverdickungen der Gefäße und Tracheiden, die Bänder in panaschierten Pflanzenteilen (Sukkulente [s. Abb. 72], *Pinus Thunbergii* Parl.), der rhythmische Farbenwechsel bei vielen Blüten u. a. m. Zweifellos wird sich die Zahl der Beispiele, bei denen man an „innere Rhythmen“ denken kann, noch beliebig vermehren lassen, und es wird Aufgabe der zukünftigen Forschung sein, den inneren Ursachen nachzugehen.

Einen wertvollen Beitrag in dieser Richtung verdanken wir M. Munk\*), der der Hexenringbildung nachging. Bei der Kultur von Schimmelpilzen auf Brot, Nähragar usw., kann man häufig Wachstum in konzentrischen Ringen beobachten, das an Liesegang'sche Schichten erinnert und im Volksmund den Namen Hexenring führt. M. Munk konnte zeigen, daß die Anhäufung von Ausscheidungsprodukten das Wachstum hindert und eine pilzarme Zone schafft. Bei manchen Schimmelpilzen mit starker Säureproduktion läßt sich die Entfernung zwischen den einzelnen Ringen durch Alkalizusatz zum Nährmedium regulieren. Verwendet man einen Lackmusagar, so kann man durch die blauen und roten Zonen die Ursachen der Ringbildung dem Auge sichtbar machen.

Auch im menschlichen Organismus stößt man auf manche rhythmischen Schichtungen, deren Beziehung zu den Liesegang'schen Ringen aber nicht immer einwandfrei ist (L. Aschoff\*<sup>1</sup>)).

Sehr interessant ist, daß geschichtete Gebilde an peripheren Nerven für natürlich gehalten wurden, die sich als Kunstprodukte erwiesen. Golgi färbte Nerven, indem er sie mit Kaliumbichromat durchtränkte und dann mit Silbernitrat behandelte. Er erhielt dabei geschichtete Strukturen, deren Aussehen, wie H. Rabl\*) nachwies, mit der Konzentration der Lösungen wechselt und die nichts anderes sein dürften, als Liesegang'sche Ringe.

### Biologisches Wachstum.

In der Entwicklung und Vergrößerung eines Organismus können wir zwei Gruppen unterscheiden. Die einen vermehren sich durch Teilung; dazu gehören viele Mikroorganismen, Bakterien, Infusorien u. a., dazu gehören auch die Zellen im Bildungsgewebe der hochentwickelten Pflanzen und Tiere im Zellverband. — Gerade bei den höheren Organismen bedarf es aber zur ersten Einleitung, zur „Initial“entwicklung, eines besonderen Vorgangs: der Befruchtung der Eizelle, durch die Teilungsvorgänge ausgelöst werden<sup>1</sup>).

Mit den kolloidchemischen Vorgängen bei der Zellteilung hat sich Josef Spek\*<sup>1</sup>) sehr eingehend befaßt. Er experimentierte mit einem Infusor, dem Paramäcium, das sich durch Teilung vermehrt. Quellungsfördernde Salze, wie LiBr, LiCl, KCNS fördern nach Spek auch die Zellteilung, während entquellende Salze, wie CaCl<sub>2</sub> oder Sulfate sie hemmen. — Aber auch andere Faktoren, welche die Viskosität beeinflussen, wie Anästhetika (Heilbrunn, Heilbronn), Röntgenstrahlen (F. Weber) hindern die Zellteilung. Durch die Wasseraufnahme werden die Plasmakolloide flüssiger, die Zelle gewinnt eine mehr kugelförmige Gestalt. Oberflächenspannungsdifferenzen bedingen dann eine Durchschnürung, die schließlich zur Teilung führt. Die ursächlichen Gründe für die Zellteilung sieht Spek in gewissen chemischen Vorgängen,

<sup>1</sup>) Vgl. das Sammelreferat von S. Prat und K. M. Malkovsky, Ursachen des Wachstums und der Zellteilung. *Protoplasma* 2 (1927).

die mit Hydrolyse verknüpft sind; diese sollen durch Elektrolyte, welche die Quellung erhöhen, begünstigt werden.

Kolloidchemische Untersuchungen an Pflanzenmeristem haben dann Pearsall und Priestley zu einer Hypothese über die Neubildung von Gewebe geführt. (Vgl. die ausführliche Darstellung von F. Weber in „Die Naturwissenschaften“ 1924, Heft 16.) — Bei höheren Pflanzen befinden sich am Scheitel jedes Sprosses, an der Spitze jeder Wurzel embryonale Zellherde, welche stets neue Zellen bilden, die das Wachstum der Pflanze bedingen; solches Gewebe heißt Meristem- oder Bildungsgewebe. Wie Abb. 73A zeigt,

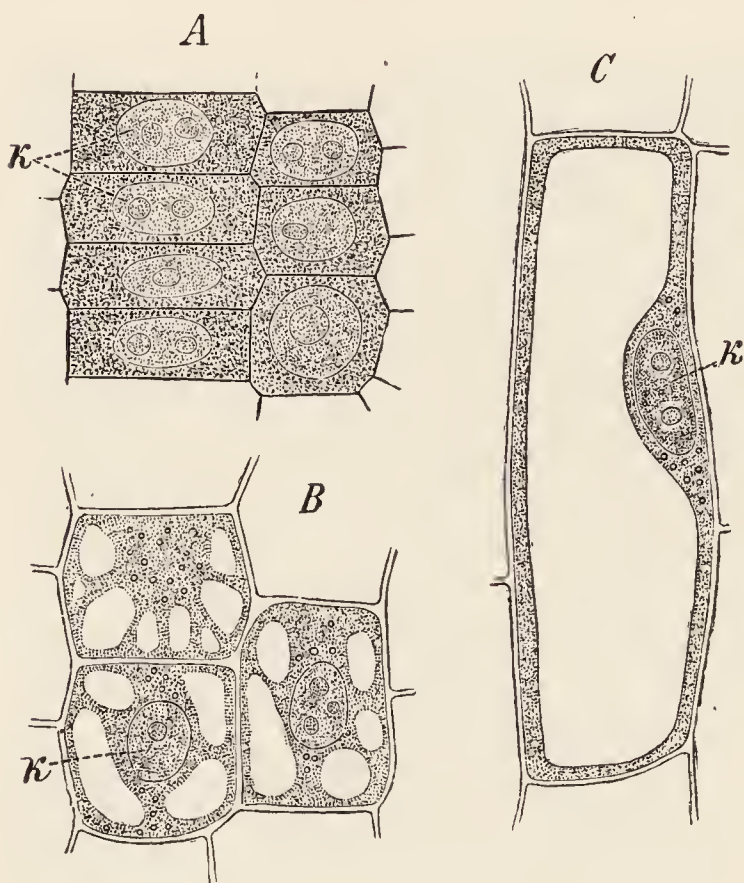


Abb. 73.

A Meristemzelle, B dgl. im Stadium der Entwicklung, C Dauerzelle.

ist die Meristemzelle mit dichtkörnigem Plasma erfüllt. Im Stadium der Entwicklung teilt sich diese Zelle; je mehr sich die neugebildeten Zellen vom Scheitel entfernen, desto seltener wird ihre Teilung; die Zellen sind nicht mehr von Protoplasma erfüllt, sondern es bilden sich von Flüssigkeiten erfüllte Vakuolen (vgl. Abbildung 73B) um schließlich in die nicht mehr teilungsfähige Dauerzelle C überzugehen, deren Inneres von einem großen Saftstraum erfüllt ist. Pearsall und Priestley gehen nun davon aus, daß der Holzteil des Stammes sauer ( $p_H = 3,4$  bis  $5$ ), der Rindenteil alkalisch ( $p_H = 7,8$ ) reagiert und sich zwischen beiden das Meristem mit einem  $p_H = 5,5$  bis  $6,5$  befindet. — Das Meristem liegt also in einem steilen  $p_H$ -Gefälle

in der Gegend des isoelektrischen Punkts. In diesem ist ein Dispersitätsminimum, in dem das Protoplasma Wasser abgibt an benachbarte Zellen mit mehr ionisiertem Protoplasma. Mit der Kondensation (Dispersitätsverminderung) dürften synthetische Stoffwechselprozesse verknüpft sein. So weit Pearsall und Priestley. — Hinter diese Ausführungen wird der Kolloidforscher ein großes Fragezeichen setzen, denn es ist wenig verständlich, daß gerade im isoelektrischen Punkt die Zelle erfüllt ist von Protoplasma, während in den Dauerzellen das ionisierte Protoplasma nicht imstande ist, die Flüssigkeit aufzunehmen (Vakuolenbildung). Immerhin liegen der Hypothese gewisse Tatsachen zugrunde, deren Verknüpfung mit den Entwicklungsvorgängen verfolgenswert ist.

Insbesondere die Änderung des  $p_H$ , die durch die Kohlensäurebildung bei der normalen Atmung, und durch die Bildung anderer organischer Säuren aus Stoffwechselfvorgängen bedingt ist, dürfte für die ersten Entwicklungs-



vorgänge von kardinaler Bedeutung sein (vgl. bes. J. Spek\*<sup>1</sup>). — Es sei hier nur ein Beispiel der Bedeutung des  $p_H$  für die Entwicklung angeführt. Die Teilung des Seeigeleis geht bei  $p_H \sim 6$  vor sich. Sinkt das  $p_H$  unter 6, so verlangsamt sich die Teilung und hört bei  $p_H = 4$  ganz auf. Ähnliches wurde bei Gewebskulturen festgestellt (Levi). — Auch die Rolle der Neutralsalze für die Erstentwicklung von Meerestieren (vgl. Parthenogenese) ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen. —

In der Verquellung von Zellen bei pathologischem Gewebe (Sarkom, Karzinom) sieht Spek\*<sup>1</sup>) ähnliche Vorgänge, wie sie der Teilung seiner Paramecien vorausgehen; auch die Zellen bei bösartigen Geschwülsten zeichnen sich durch sehr lebhaftes Teilungsvermögen aus. — Diese Annahme findet eine Stütze in den Untersuchungen von W. Cramer\*) und seinen Mitarbeitern. Sie fanden, daß rasch wachsendes tierisches Gewebe (normales und Krebsgewebe) am wasserreichsten ist und wasserärmer sich erweist, je langsamer es wächst. Entquellende Ionen ( $Ca^{++}$ ) vermindern das Wachstum bei der Züchtung von Krebsgewebe im Reagenzglas.

Überblicken wir das Gesamtergebnis der bisherigen Forschung, so sehen wir, daß mit der Vermehrung der tierischen und pflanzlichen Zelle Quellungsänderungen, Viskositätsänderungen verknüpft sind, daß Veränderung des  $p_H$ , sowie Änderung des Neutralsalzmilieus in ursächlichem Zusammenhang damit stehen. Wir sind in der Lage, diese Vorgänge zu beschreiben, über die Ursachen aber sind wir noch recht im Unklaren.

Bei der weiteren Entwicklung des befruchteten oder parthenogenetisch zur Entwicklung veranlaßten Eies hebt sich eine Membran ab, indem die Plasmakolloide des Eies sich entmischen. Es bildet sich ein festerer Protoplast und eine dünnflüssige Phase, der „perivitelline“ Saft. — In fast gleicher Weise und durch die gleichen Substanzen, wie bei der künstlichen Parthenogenese, erfolgt auch bei gewissen Infusorien, z. B. Colpidium nach E. Bresslau\*) Bildung einer Hülle, aus der das Infusor ausschlüpfen kann (s. Abb. 74).

Ist das erste Stadium überschritten, so beginnen mächtige Quellungs Vorgänge, vielleicht veranlaßt durch Säurebildung. Denn nach Jacques Loeb\*<sup>3</sup>) gehen mit der Eientwicklung (gleichgültig ob befruchtet oder parthenogenetisch) Oxydationsprozesse einher; ohne Sauerstoff erfolgt keine Entwicklung des Eies. Die Volumenvermehrung, welche der Echinodermen-

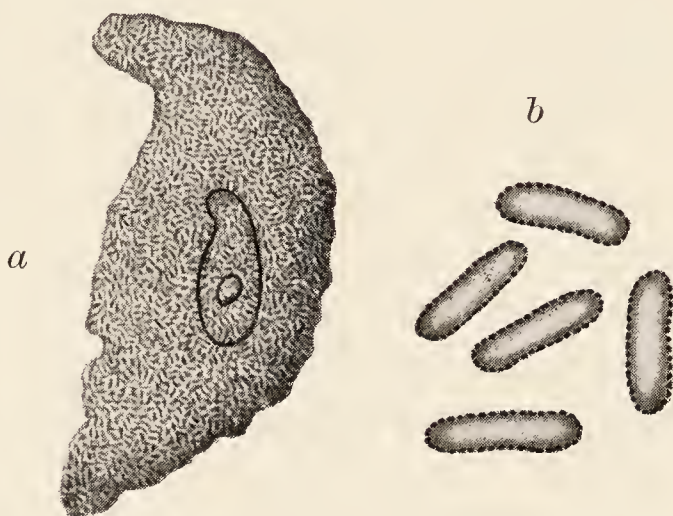


Abb. 74.

a Colpidium colpoda in einer nach Tuschezusatz erzeugten Hülle, die aus einzelnen Stäbchen zusammengesetzt ist (Vergr. 165fach), b fünf Stäbchen, die in Tuschelösung einzeln zur Abscheidung gebracht sind. Jedes Stäbchen ist von einer Kohleteilchen führenden Schutzkolloidhülle umgeben (Vergr. 1200fach) (nach E. Bresslau\*).

keim bei seiner Entwicklung bis zum Pluteus erfährt, ist lediglich durch Wasseraufnahme bedingt (C. Herbst\*) . Vor der Erreichung des Pluteusstadiums können die Larven nämlich keine organische Nahrung aufnehmen. Für Froschembryonen hat Davenport\*) nachgewiesen, daß das Trockengewicht dasselbe bleibt, bzw. etwas abnimmt, bis zu dem Augenblick, wo sie zu fressen beginnen. Der Wassergehalt hingegen nimmt enorm zu. Diese Wasseraufnahme ist nicht durch eine Erhöhung des osmotischen Drucks bedingt, denn das befruchtete, aber noch ungefurchte Froschei zeigt nach L. Backmann\*) und J. Runnström nur  $\frac{1}{10}$  vom osmotischen Druck des Ovarialeies und des ausgewachsenen Frosches. Im Lauf der Entwicklung steigert sich der osmotische Druck wieder derart, daß bei der Kaulquappe von 25 bis 30 Tagen nahezu der osmotische Druck des metamorphosierten Tiers erreicht ist. L. Backmann und J. Runnström neigen der Annahme zu, daß die Erniedrigung des osmotischen Drucks bedingt ist durch die Befruchtung, welche eine Gelbildung zur Folge hat, wobei Kristalloide adsorbiert werden.

In der weiteren Entwicklung des Embryos beginnen nun Quellungs- und Entquellungs Vorgänge formgebend einzugreifen. Behauchen wir eine Gelatinefolie auf der einen Seite, so krümmt sie sich, weil sie auf der behauchten Seite quillt; bestreichen wir eine gequollene Gelatinefolie auf der einen Seite mit einer entquellenden Lösung, z. B. Natriumsulfat, so rollt sie sich ein. Dazu kommt, daß gesteigerte Quellung Zellteilung und Zellvermehrung bedingen. — Von C. Herbst\*) und J. Spek\*<sup>1)</sup> konnte nachgewiesen werden, daß in den Embryonalstadien niederer Tiere die Formbildung rein physikalisch bedingt ist, indem sie dem normalen Seewassermilieu quellungsfördernde und -hemmende Stoffe zusetzten. C. Herbst setzte z. B. dem Meerwasser Lithiumsalze zu und erhielt bei seinen Seeigellarven einen nach außen (statt nach innen) gestülpten Urdarm. Im Seewasser dürften die Sulfate eine Entquellung der äußeren Zellagen bedingen; fehlen Sulfate, so wird die UrdarmEinstülpung erschwert oder der Urdarm stülpt sich gar nach der umgekehrten Seite. — Auch durch andere Forscher wurden ähnliche Beeinflussungen in der Embryonalentwicklung (z. B. Einstülpung der Augenlinsen) vorgenommen. Gerade diese Art von Studien bieten dem Entwicklungsmechaniker eine Fülle von Handhaben zur experimentellen Beeinflussung der Entwicklung.

Von einem bestimmten Moment ab, der für die verschiedenen Tiere verschieden, im einzelnen jedoch noch nicht sicher festgestellt ist, beginnt eine absolute Entquellung, wie sich aus folgenden Daten, teils nach einer Tabelle von H. Gerhartz\*<sup>2)</sup> ergibt (vgl. auch S. 245).

	Wasser	Trocken-
	%	substanz
Mensch	%	%
3. Fötalmonat . . . . .	94,0	6,0
6. „ (Rubner) . . . . .	90,3	9,7
7. „ ( „ ) . . . . .	86,0	14,0
8. „ ( „ ) . . . . .	83,3	16,7

	Wasser	Trocken- substanz
Mensch	%	%
Neugeboren (Camerer jun.) . . . . .	71,7	28,3
Erwachsen (Moleschott) . . . . .	67,6	32,4
„ (Bouchard) . . . . .	66,0	34,0
Hund		
6. Lebenstag (Gerhartz) . . . . .	80,3	19,7
15. „ ( „ ) . . . . .	77,0	23,0
Schaf		
6. Monat (Lawes u. Gilbert) . . . . .	47,8	52,2
15. „ . . . . .	43,4	56,6
Maus		
Fötus ( $\frac{1}{2}$ '' Länge) (A. v. Bezdold) . . . . .	87,2	12,8
Neugeboren („ „ „ ) . . . . .	82,8	17,2
8. Tag („ „ „ ) . . . . .	76,8	23,2
Erwachsen („ „ „ ) . . . . .	73,3	28,7
Hühnerembryo (ohne Dotter)		
7. Tag (L. v. Liebermann) . . . . .	92,8	7,2
14. „ („ „ „ ) . . . . .	87,3	12,7
21. „ („ „ „ ) . . . . .	80,35	19,65.

Zu welchen Bestandteilen die Wasserverarmung besonders in Beziehung steht, läßt sich auf Grund des geringen vorliegenden Materials noch nicht recht überblicken, doch scheint bei dem Eiweiß eine bedeutende Entquellung vorzugehen. H. Gerhartz berechnete das Verhältnis von Eiweiß zu Wasser für den Menschen:

Neugeboren 1 Eiweiß: 5,6 Wasser  
 Erwachsenen 1 „ 4,3 „ .

Für die Muskeln hat Jakubowitsch\*) gezeigt, daß der Wassergehalt beim Säugerembryo von 99,4 % auf 81 % am Ende des Fötallebens und weiter auf 75—80 % beim Erwachsenen zurückging. — Die Schweineleber besitzt nach L. B. Mendel\*) und Leavenworth während der ganzen Fötalzeit ziemlich gleichmäßig einen Wassergehalt von rund 80 %, der dann beim ausgewachsenen Tiere auf 67,3 % zurückgeht.

Aus dem Gesagten erkennen wir, daß in den ersten Stadien das Wachstum nur durch Aufnahme von Wasser, durch Quellung erfolgt, daß aber dann ein Moment eintritt, von dem an das Wachstum durch den Eintritt von fester Substanz, durch Assimilation, bedingt wird. Diese assimilierte Substanz bindet indessen weniger Wasser; mit dem weiteren Wachstum ist somit eine relative Entquellung verbunden, die sogar nach Erreichung der maximalen Größe (Erwachsen) bei weiterem Altern in eine absolute Entquellung übergeht.

Das Altern der verschiedenen Organe erfolgt nach Mühlmann\*) nicht gleichzeitig. Während das Gewicht des Darms beim Menschen bis zum 50. Jahr ansteigt, nehmen Lunge und Herz bis zuletzt an Gewicht zu; das Gehirn hingegen hat bereits gegen Ende des zweiten Jahrzehnts sein Höchstgewicht erlangt und nimmt in der Folge langsam an Gewicht ab. — Das Gehirn weist auch mikroskopisch am markantesten Alterserscheinungen auf. Bereits in den ersten Lebensjahren zeigen sich in der Nervenzelle lipoider Pigmentkörnchen, die sich ständig vermehren und im Greisenalter die Zelle erfüllen. Nach Marinesco\*) lassen sich Suspensionen von Ganglienzellen eines neugeborenen Hundes durch Lösungsmittel weit leichter zerstören als die eines erwachsenen. Auf Grund seiner Studien an den Pigmentkörnchen in der Nervenzelle kommt er zu dem Ergebnis, daß das Altern bedingt sei durch eine Zusammenballung der physiologischen Elemente, eine Oberflächenverminderung, wie sie uns beim Altern der Kolloide (s. S. 77 u. ff.) bekannt ist.

Auch für das Unterhautbindegewebe stellte H. Schade\*<sup>8)</sup> fest, daß seine Auflösbarkeit in NaOH weit rascher erfolgte, wenn es von einem einmonatigen Kind herrührte, als von einer 32jährigen Frau.

F. Tangl\*) spricht die Vermutung aus, daß die Entquellung des tierischen Organismus während der embryonalen Entwicklung ein Abbild des gleichen Vorgangs bei der Phylogenese sei, und zeigt an einer umfangreichen Tabelle, daß die niederen wirbellosen Tiere, auch die, welche nicht im Wasser leben, meist wasserreicher sind als die höheren Wirbeltiere.

Durch welchen Chemismus die Wasser- und Substanzvermehrung im einzelnen bedingt ist, wie die Zellteilung erfolgt, welche Beziehungen zwischen Zellkern und Protoplasma bestehen, warum vor jeder Zellteilung sich der Kern mächtig aufbläht und nach der Teilung sein Volumen ganz bedeutend verkleinert, das alles sind wichtige Zukunftsprobleme für die Kolloidforschung.

Auch die Frage der Regeneration ist vom Gesichtspunkt der Kolloidforschung noch nicht berührt. Die Verwundung der fertigen, im Körperverband ruhenden Zelle ist ein Anreiz zur Neubildung, der viel Ähnlichkeit mit der Parthenogenese hat. Ja es geht soweit, daß die meisten chemischen und mechanischen Mittel, welche Parthenogenese von Seeigelleiern bedingen, auch ruhende Zellen zur Regeneration veranlassen (Tichomiroff). Wir dürfen somit annehmen, daß in beiden Fällen eine rein physiko-chemische Zustandsänderung die labile, aber ruhende Zellsubstanz in Tätigkeit bringt.

Ähnliche Entwicklungsvorgänge wie beim Tier hat Mac Dougal an sukkulenten Pflanzen nachgewiesen. Er zeigte, daß die erste Phase des Zellwachstums in einer Quellung beruht, während später Veränderungen des osmotischen Drucks in den Vordergrund treten.

Für das Pflanzenwachstum verdanken wir Borowikow\*) interessante Untersuchungen. Wer sich mit Pflanzen beschäftigt, weiß, daß auch im Sommerhalbjahr Zeiten scheinbarer Ruhe mit solchen lebhaften Wachstums

(Streckung) wechseln. Letztere Phase geht mit einem starken Wassereintritt einher. Der Versuch, diese Wasseraufnahme durch osmotische Kräfte zu erklären, gelang nicht, da z. B. die Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit gewöhnlich von einer Herabsetzung der Konzentration des Zellsafts begleitet war (statt umgekehrt) und eine wachsende Pflanze aus osmotisch gleichen Lösungen ungleiche Wassermengen aufnimmt. Hingegen gab es manche Hinweise, wonach Quellungsvorgänge eine Rolle spielten. — Schon Martin H. Fischer\*) hat darauf hingewiesen, daß wachsende Pflanzenspitzen stets saure Reaktion zeigen. Es lag somit nahe, den Einfluß von Säuren, Basen und Salzen auf die Streckung von Pflanzen zu untersuchen und sie mit der Quellung von Kolloiden zu vergleichen. Borowikow\*) brachte zu dem Zweck 6 tägige Keimlinge von Sonnenblumen (*Helianthus annuus*) in Siebe, welche in die verschiedenen Lösungen und als Kontrolle in destilliertes Wasser eingetaucht wurden.

Es zeigte sich nun, daß verdünnte Säuren ( $\frac{1}{100}$  normal) das Wachstum beschleunigen, während gleichzeitige Gegenwart von Salzen dem entgegen wirkt. Auch die Reihenfolge, in der Säuren und Salze wirkten, war analog derjenigen, welche wir für Quellung und Entquellung toter Kolloide kennen.

Entgegen der ursprünglich gemachten Annahme trat jedoch durch Basen keine Beschleunigung der Streckung ein. Borowikow findet dafür die Erklärung, daß der Zellsaft in der Wachstumszone an sich sauer ist, und stets Kohlensäure auftritt; die Basen neutralisieren die Säure, bilden neutrales, unhydratisiertes Eiweiß und schädigen in höheren Konzentrationen die Pflanze. So glaubt er auch den stimulierenden Einfluß verdünnter Lösungen von Salzen organischer Basen erklären zu können (0,001 n. Harnstoffnitrat, 0,0015 n. Koffeinsulfat, 0,0025 n. Phenylendiaminchlorid), sie wirken nach Borowikow wie die zugehörigen Säuren, da sie in Lösung hydrolysiert sind.

Vor allem warnt Borowikow, Wachstum und Turgor (Gewebe-  
spannung) in Beziehung zu bringen. Ungeachtet starken Turgors kann der Wachstumsprozeß vermindert sein. Wachstum ist nach Borowikow Ionisation des Plasmaeiweißes durch H-Ionen in der Wachstumszone, wobei es aus dem Gelzustand in den des Sol übergeht.

Für das Tier hat K. Scheer \*<sup>2</sup>) interessante Beziehungen zwischen der Quellung von Gewebe, der Thymusdrüse und dem Vitamin B festgestellt. — Tierexperimentell ist bewiesen, daß die Ausscheidungen der Thymusdrüse wesentlich für das Wachstum sind, gleiches gilt für das Vitamin B Funks. — Nun brachte Scheer Gelatineplatten, sowie Kalbsmuskel in Ringerlösung, der Thymusbrei zugesetzt war. In beiden Fällen trat eine gewaltige Quellung sowohl der Gelatine, wie des Muskels ein, während andere innere Drüsen keinen Einfluß hatten. Scheer nimmt an, daß das Wachstumsvitamin B in der Thymusdrüse gespeichert wird und von hier aus seinen wachstums-(quellungs)-fördernden Einfluß ausübt.

## Ossifikationsprozesse.

Bildung von Knochen, Schalen. — Rachitis. — Arteriosklerose.

Der Knochen besteht aus Knorpelgewebe (Kollagen) und anorganischen Salzen, hauptsächlich Kalziumkarbonat und Kalziumphosphat. — Das kolloide organische Knorpelgewebe verleiht ihm seine Elastizität und Zugfestigkeit, die anorganischen Salze seine Härte und Druckfestigkeit. — Während die Knochenperipherie eine massive Masse darstellt, zeigt das Innere des Knochens schwammige Struktur (Spongiosa). Von J. Wolff wurde gezeigt, daß diese Fasern (Bälkchen) des Schwamms so gelagert sind, wie sie der Ingenieur lagern würde, wenn er ein Gebilde in der jeweiligen Form des Knochens auf höchste Druck- und Zugbeanspruchung konstruieren wollte. — H. Schade macht nun darauf aufmerksam, daß dies keineswegs das Ergebnis vitalistischer Zweckmäßigkeit ist, sondern, daß „Kolloide an sich die Eigenschaft haben in der Richtung des größten Zugs aus ihrer Masse heraus Fasergebilde zu differenzieren“. Kristalloide, z. B. Kalziumphosphat, hingegen zeigen ein bevorzugtes Wachstum in der Richtung des größten Drucks.

Eines der interessantesten kolloidchemischen Probleme ist die Knochenbildung. Aus S. 351 ersehen wir, daß aus einer wäßrigen Lösung, welche die Blutsalze enthält, ein Gemisch von Kalziumkarbonat und -phosphat ausfällt. Die Abscheidung wird durch die Gegenwart der Blutkolloide verhindert, um so mehr, als die Ca-Salze an sich die Neigung haben, übersättigte Lösungen zu bilden und trotzdem die Ca-Salze, wenigstens im Serum der höheren Tiere, zu fast Zweidrittel in kristalloider Form vorhanden sind (vgl. S. 350). —

Die Frage lautet somit, wieso kommt am Knorpelgewebe trotzdem eine Kalkablagerung zustande? — Noch überraschender aber ist folgendes: im Blutplasma ist die Konzentration des Hydrokarbonations weit höher, als die des Phosphations; wieso sind im Knochen die Phosphate bedeutend im Überschuß? — Das Verhältnis der Phosphate zu den Karbonaten beträgt hier etwa 7 : 1. — Zahlreiche Theorien wurden zur Erklärung aufgestellt und man kann wohl sagen, daß insbesondere dank den Forschungen von E. Freudenberg\*) und P. György, W. Heubner\*) und P. Rona sowie M. Pfandler\*) diese Fragen zum größten Teil beantwortet sind.

Legt man irgendein Gewebe, z. B. Knorpel, Muskel, Milz u. a. in die Lösung eines Kalziumsalzes, so adsorbiert es Kalzium, während das Anion des Kalziumsalzes keine wesentliche Konzentrationsänderung erfährt. Zwischen der Stärke der Kalziumadsorption verschiedener Gewebe bestehen zwar graduelle Unterschiede; so übertrifft z. B. junges Knorpelgewebe die anderen. Trotzdem muß die Problemstellung anders lauten: wieso verknöchert im normalen Organismus nur das Knorpelgewebe, wieso kommt keine Knochenbildung im Muskel, in den Drüsen zustande? — Die Antwort darauf geben die Untersuchungen von Freudenberg und György. Die

tryptischen und autolytischen Eiweißabbauprodukte hindern die Verkalkung und verursachen eine Entbindung vorher gebundenen Kalks.

Die zweite Frage (Überschuß der Phosphate über die Karbonate) klärt sich in folgender Weise. Bei der Adsorption von Ca aus der Lösung eines Kalziumsalzes wird  $\text{Ca}^{++}$  gegen H-Ionen ausgetauscht (die vorher neutrale Lösung wird sauer, ähnlich wie eine  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung beim Schütteln mit  $\text{MnO}_2$ -Hydrogel). Der Aziditätsanstieg führt zu einer Abspaltung von Kohlensäure und zu einem Überwiegen der Phosphate; dabei ist zu berücksichtigen, daß das entstehende leichter lösliche Kalziumbikarbonat die Löslichkeit des  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  sehr stark erniedrigt, wegen der Erhöhung der  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration. „In kohlensäurehaltigem Wasser ist Kalziumphosphat schwerer löslich als das Karbonat“ (Schlösing).

Der Prozeß der Knochenbildung spielt sich somit folgendermaßen ab: Knorpelgewebe hat sauren Charakter, sein isoelektrischer Punkt liegt ungefähr bei  $\text{p}_\text{H} = 4,6$  (also nicht weit von dem des Kaseins). Aus den Kalziumverbindungen des Blutplasmas, in dem dieselben an die Proteine adsorbiert sind (Martin-Sauras), werden Kalziumionen an das Knorpelgewebe unter H-Austausch adsorbiert; es stellt sich ein Gleichgewichtszustand zwischen  $\frac{\text{Ca - Gewebe}}{\text{Ca - Plasma}}$  her. Von dem adsorbierten  $\text{Ca}^{++}$  werden Phosphat- und Hydro-

karbonationen gebunden; es entsteht eine Kalzium-phosphat bzw. -karbonat-Eiweißverbindung (unter Schrumpfung des Knorpels), aus der dann Kalziumphosphat bzw. -karbonat abgespalten wird. Infolge Freiwerdens von H-Ionen wird mehr  $\text{CO}_2$  als  $\text{PO}_4$  abgespalten und das Löslichkeitsprodukt des Kalziumphosphats überschritten; dadurch bildet sich Kalziumphosphat im Überschuß. Die Kalziumphosphat-karbonatkörnchen lagern sich um die Knorpelzellen ab: der Knorpel verknöchert.

Interessant ist, mit welcher Geschwindigkeit die Kalkaufnahme erfolgt. Heubner\*) und Rona injizierten Katzen subkutan Chlorkalzium; dieses verschwand binnen wenigen Stunden aus dem Blut und wurde fast ausschließlich am Knochen abgelagert.

Aus den oben gemachten Darlegungen wird verständlich, warum der Kallus um einen gebrochenen Knochen so rasch verknöchert. Aber auch an jedem abgestorbenen Gewebe, oder einem solchen, in dem der normale Stoffwechsel gestört ist, sind die Vorbedingungen für eine Verkalkung gegeben. Wird eine Nierenarterie beim Kaninchen unterbunden, so lagern sich binnen kurzem in den gewundenen Harnkanälchen Kalksalze ab (Litten); ebenso bei Nekrose infolge Quecksilbervergiftung. In den Lungen, im Herz finden sich bei Sektionen nicht selten Herde mit echter Knochensubstanz; besonders sei an die verkalkten Herde in den Lungen von Schwindsüchtigen erinnert. Auch die Kalkablagerungen in der Intima bei Arteriosklerose finden damit eine hinreichende Erklärung. Wenn in den Venen keine Verkalkungen festzustellen sind, so kann dies darauf zurückgeführt werden, daß hier sich keine entzündlichen Prozesse, keine nekrotischen Herde finden,

vielleicht aber auch damit, daß aus dem kohlen säurereichen Plasma die Kalksalze nicht adsorbiert werden, sich nicht abscheiden.

Auf Grund der Aschoffschen \*<sup>2)</sup> Darstellung nimmt (ausgedrückt in unserer Sprache) bei Arteriosklerose die Elastizität der Gefäßwand ab; die Kittsubstanz zwischen den elastischen Fasern erfährt eine Quellung. Dadurch ist dem Kalk bzw. den Cholesterinestern des Blutplasmas Gelegenheit geboten, in die Gefäßwand einzudringen; sie werden hier adsorbiert und abgeschieden. Kalk und Cholesterin sind somit eine bröcklige Pseudomorphose an Stelle der elastischen Kittsubstanz. Höhere mechanische Beanspruchungen, insbesondere Drucksteigerungen im Gefäßsystem vermögen sie nicht mehr elastisch auszugleichen; im Extremfall reißen sie. — Die kolloide Altersveränderung der Gefäßwand, die bereits beim 10. Lebensjahr beginnt, vermochte A. Schultz \*) auch färberisch nachzuweisen.

Gesonderte Betrachtung verdient die außerordentliche Dichtigkeit und Armut des Knochengerüsts an organischer Substanz. Hierfür bieten die Untersuchungen R. Liesegangs\*<sup>2)</sup> wertvolle experimentelle Unterlagen. Er zeigte, daß, wenn man in einer Gelatinegallerte Kalziumphosphatmembranen entstehen läßt (durch Gegeneinanderdiffundieren von Dinatriumphosphat und Chlorkalzium), diese Membranen fast gelatinefrei sind, die organische Stützsubstanz wird gewissermaßen herausgedrängt. —

Früher nahm man vielfach an, daß für die hohe Bruch- und Reißfestigkeit des Knochens in erster Linie der Reichtum an Kalksalzen maßgebend sei. Versuche von Mason zeigten jedoch, daß mit zunehmendem Alter der Knochen an Festigkeit einbüßt, ohne daß eine Verminderung der anorganischen Bestandteile eintritt. Offenbar sind es lediglich Strukturänderungen der organischen Substanz allein, oder in Verbindung mit den Kalksalzen, welche die Festigkeit des Knochens verändern.

Liesegang hat auch Bildung und Wachstum der Röhrenknochen versinnbildlicht. Er füllte Reagensgläser zur Hälfte mit Gelatine, die alkalisch gemacht war, z. B. mit Trikaliumphosphat; diese Schicht repräsentiert das Plasma. Darauf kam nach dem Erstarren eine dünne Gelatineschicht, welche eine Aufschwemmung von Trikalziumphosphat enthielt: der Knochen; auf diese wurde etwas Säurelösung, z. B. Milchsäure, gegossen: Zentrum des Knochens. Nun diffundiert die Säure durch die Trikalziumphosphatschicht, löst Kalziumsalz, dringt bis zur unteren Peripherie, wo das Kalzium wieder in Form von Phosphat gefällt wird und sich schichtenförmig ansetzt. Führt man mit der Milchsäure auch ein geeignetes Kalziumsalz zu, so verstärkt und verdichtet sich die Schicht; sie zeigt bei geeigneter Versuchsanordnung innen das charakteristische Angefressensein des Röhrenknochens, außen dessen glatte, dichte, scharf abgegrenzte Struktur.

Was oben vom Knochen gesagt wurde, gilt im Prinzip auch für die Schale der Mollusken und Schnecken, für den Hautpanzer der Krustaceen und für die Kalkschwämme. — Allerdings unterscheidet der Morphologe zwischen Verkalkung und Verknöcherung (vgl. Gebhardt\*). Bei



niederen Tieren (Schnecken- und Muschelschalen, Panzer der Krebse, Spicula der Kalkschwämme u. a.) tritt das Kalksalz meist in mikrokristalliner Form auf, bei verkalkendem Gewebe als feine Körnchen. Im Gegensatz zu dieser „Verkalkung“ ist im Knochen der Kalk optisch vollkommen homogen abgelagert, niemals aber als geformter oder kristalliner Niederschlag. Ferner ist zu beachten, daß bei den Kalkgebilden niederer Tiere die Karbonate weit im Überschuß, die Phosphate in verschwindender Menge vorhanden sind; der zweite Teil des Verkalkungsprozesses muß hier also ein anderer sein.

### Krankheiten des Knochens.

Unter den nicht-infektiösen Knochenerkrankungen lenken besonders Rachitis und Osteomalacie unsere Aufmerksamkeit auf sich.

Die Rachitis ist charakterisiert durch kalkarmes, sog. osteoides Gewebe, an Stelle der festen Kalkstruktur. Dadurch tritt an die Stelle des starren Gerüsts eine biegsame Masse. Man könnte für ihre Entstehung an Kalkmangel in der Nahrung denken, es hat sich jedoch gezeigt, daß dies sicher nicht der Grund ist. Einen Kalkmangel kann man nur durch künstliche Vorbehandlung der Nahrungsmittel erzielen. Das auf diese Weise kalkarm gemachte Knochengüst zeigt aber eine deutlich gesteigerte Kalziumionen-Adsorption und da im Blutplasma stets ein Überschuß an Kalziumionen vorliegt, ist die Möglichkeit der Sättigung des Kalkhungers für das osteoplastische Gewebe stets gegeben. Wir müssen vielmehr Stoffwechselanomalien annehmen, bedingt durch Vitaminmangel, die eine erhöhte Lösung der Kalziumsalze zur Folge haben. — Insbesondere ist beim Rachitiker stets ein Mangel an Phosphationen im Blutplasma festzustellen, verbunden mit vermehrter Phosphatausscheidung im Harn. Auch die abnorm hohen Ammoniakmengen im Harn weisen auf eine Azidose hin, d. h. auf die Bildung abnorm saurer Stoffwechselprodukte.

Die Osteomalacie<sup>1)</sup>, der Knochenschwund, ist gewissermaßen das Gegenstück zur Rachitis. Findet man bei dieser einen mangelnden Ansatz von unlöslichen Kalksalzen, so zeigt sich bei jener ein Weggefressenwerden des vorhanden gewesenen Knochens. Sie tritt besonders häufig bei Schwangeren auf; selbst normalerweise leiden bei diesen meist die Zähne. Die Osteomalacie bringt man in Zusammenhang mit der gesteigerten Funktion innersekretorischer Drüsen insbesondere des Ovars, die den Kalziumstoffwechsel beeinflussen. Allerdings ist der Zusammenhang mit dem dadurch bedingten Auflösungsvermögen des Blutes für die Knochensubstanz noch ganz undurchsichtig. Auch die Osteoporose, der Knochenschwund der alten Leute, welcher besonders an der Schädeldecke sich bemerkbar macht, gehört hierher. Die mangelnde Zufuhr von Kalksalzen als Ursache müssen wir auch hier wieder zurückweisen; sie steht mit allen Stoffwechseluntersuchungen in Widerspruch. Wir werden vielmehr auf ein Weggelöstwerden des Kalziumphosphats und

<sup>1)</sup> Osteomalacie vgl. Anmerkung S. 427 in Schade, Phys. Chemie in der Inn. Med.

-karbonats, offenbar durch Säuren, hingewiesen. Da im Alter die oxydativen Prozesse notleiden und der Kreislauf weniger gut funktioniert, so hat die Ansammlung von Säure an sich nichts Überraschendes. Gegen diese „Säuretheorie“ hatte M. Levy den Einwand erhoben, daß in osteomalacischen Knochen das Verhältnis von Kalziumphosphat zum Kalziumkarbonat das gleiche sei wie im normalen Knochen. Er hatte normale Knochen in Milchsäure gelegt und gefunden, daß viel mehr Karbonat als Phosphat weggelöst wurde, und daraus auf die Unbrauchbarkeit der „Säuretheorie“ geschlossen. Dieser Einwand ist nicht anzuerkennen. Wenn ein Gemisch von Kalziumkarbonat und -phosphat in eine Gallerte eingebettet ist, und man läßt von irgendeinem Punkt aus Säure eindiffundieren, so dringt die Säure nur in dem Maße vor, als sie vorher sämtliches Karbonat und Phosphat weggelöst hat; dies hat R. Liesegang\*<sup>2)</sup> experimentell gezeigt (Voraussetzung ist natürlich, daß eine stärkere Säure als Phosphorsäure zur Verwendung kommt). — Das Resultat des Versuchs hängt eben ganz von der Anordnung ab, wie eine einfache Überlegung lehrt; jedenfalls läßt sich das M. Levysche Ergebnis nicht gegen die „Säuretheorie“ verwerten.

### Konkremente.

Bei verschiedenen pathologischen Vorgängen finden wir in den Hohlräumen des tierischen und menschlichen Organismus Bildungen von Sandkorn- bis Faustgröße, die ohne Mitwirkung von Zellen entstanden sind. Derartige Niederschläge bezeichnet man als Konkremente. Wir finden sie als Nierengrieß, Harnsteine, Gallensteine, Gehirnsand (in den Lymphmaschen des Gehirns), Reiskörperchen im Exsudat erkrankter Gelenke; ja die Perlen der Perlmuschel und ähnliche Gebilde, welche man zuweilen in Kokosnüssen findet, sind ihrer Bildung nach kaum anders zu beurteilen.

Das Gemeinsame aller Konkremente ist, daß sie neben den speziellen charakteristischen Bestandteilen (Urate, Cholesterin) stets eiweißartige Bestandteile enthalten; meist zeigen sie auch einen schaligen Bau und radiäre Struktur. Diese Gebilde wurden besonders von H. Schade eingehend untersucht, auch L. Lichtwitz\*<sup>1)</sup> hat sich mit ihnen beschäftigt.

Im Nachstehenden wollen wir auf Grund dieser Arbeiten uns besonders mit der Genese der Harnsteine und Gallensteine beschäftigen.

Harnsteine. H. Schade mischte Rinderplasma, welches durch Zusatz von Kaliumoxalat ungerinnbar gemacht war, mit einer Suspension von Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat. Brachte er dann die Masse durch Zusatz von  $\text{CaCl}_2$  zum Gerinnen, so entstand ein harter Kuchen, der bei  $40^\circ$  in Salzlösung aufbewahrt, schrumpfte und nach 8 Wochen etwa die Härte eines frischen Harnsteins aufwies. Fibrin war unbedingt erforderlich, doch genügte ein Gehalt von 0,07 bis 0,1 % in einer 10fach verdünnten Plasmalösung, um solche Gerinnsel zu erzeugen, und der Vorgang war derselbe, wenn statt durch physiologische Kochsalzlösung mit neutralem Harn verdünnt wurde. — Durch einen Wechsel in der Zusammensetzung des Sediments (mineralische

Bestandteile) ist es nicht schwierig, geschichtete Gebilde zu erzeugen, die den Harnsteinen ähneln. Diese Ähnlichkeit ist keine nur äußerliche. Man hat wiederholt Nierensteine gefunden, welche noch weich und plastisch waren, wie die Anfangsstadien jener künstlichen Steine. Ob allerdings das organische, geschichtete Gerüst der natürlichen Harnsteine (s. Tafel VII, S. 304) aus Fibrin besteht, bleibt eine noch offene Frage, wenn auch vieles dafür spricht. Nach H. Schade ist also der Bildungsgang von Harnsteinen etwa folgender: Gerinnsel und Urate sedimentieren gemeinsam oder in kurzer Folge, schrumpfen und erhärten. Durch Wiederholung solcher Vorgänge bilden sich Schichten, der Stein wächst und nimmt mit der Zeit Steinhärte an, indem die kristalloiden Bestandteile sich zu größeren Kristallaggregaten auswachsen und radiäre Struktur annehmen. Für den Therapeuten ergibt sich daraus die Lehre, daß nicht nur die Bildung kristalloider Sedimente zu verhindern ist, sondern auch der Übergang von Fibrin oder ähnlicher Kolloide in den Harn. Die Harnsedimente allein würden eine bröckelige Masse bilden, erst durch den kolloiden „Mörtel“ ist Steinbildung möglich. Die Schadesche Theorie der Harnsteinbildung blieb nicht unwidersprochen (vgl. R. Kohler\*<sup>2</sup>), doch konnte sie bisher durch keine bessere ersetzt werden.

Gallensteine. Ihrer chemischen Zusammensetzung nach weichen die Gallensteine stark voneinander ab. Man kennt solche, welche nur aus Cholesterin bestehen, und andere, die nur Bilirubinkalk enthalten; zwischen diesen beiden Grenzformen bewegen sich alle Arten von Mischungen dieser beiden Bestandteile mit eiweißartigem Material.

Es ist zu berücksichtigen, daß die Galle außer Cholesterin und den Gallenfarbstoffen Cholate, fettsaure Salze, Lezithin und Schleimstoffe enthält, die teils als Lösungsmittel für die Gallensteinbildner zu betrachten sind.

In saurer Galle zerfällt nach Tschopp\*) Lezithin in seine Bausteine, worauf das von ihm in Lösung gehaltene Cholesterin auskristallisiert. Während nun aus einer wäßrigen übersättigten Lösung in Cholaten das Cholesterin in Einzelkristallen ausfällt, genügen nach H. Schade\*) einige Tropfen eines Öles, um ein amorphes Klümpchen zur Abscheidung zu bringen, ganz ähnlich den „Myelinklümpchen“, die Naunyn als „Uranlage der Gallensteine“ bezeichnet (Tafel VII, S. 304). Nach einigen Tagen beginnt vom Zentrum aus eine radiärstrahlige Kristallisation (Tafel VII), Öltröpfchen werden frei und können von neuem zur Bildung von Öl-Cholesterin-Niederschlägen Veranlassung geben. Es konnten so harte und mehr oder minder plastische Cholesterinsteine künstlich hergestellt werden, wie sie auch, allerdings sehr selten, in der Gallenblase vorkommen; Vorbedingung für ihre Bildung ist somit die Gegenwart von Fetten oder Säuren. Für die Ausfällung von Cholesterin ist nur notwendig, daß die Stoffe, welche es in Lösung erhalten, die Cholate und fettsauren Salze, zerlegt werden; voraussichtlich dürften somit alle Vorgänge, welche die alkalische Reaktion, die der normalen Galle eigen ist, aufheben, eine Übersättigung mit Cholesterin zur Folge haben; insbesondere Ansiedelung von *Bacterium coli*, *typhi*, *pyocyaneus* und *proteus*. Ich schließe

mich der Ansicht von L. Lichtwitz\*<sup>1)</sup> an, wonach hauptsächlich die Säurebildung dieser Bakterien für die Zersetzung der Cholate und Seifen verantwortlich ist, denn *Staphylococcus aureus*, der keine Säure bildet, bedingt auch keine Ausscheidung von Cholesterin. — Die Ausfällung von Cholesterin kann ferner bedingt sein durch sterile Autolyse, sowie durch Verschlechterung der Lösungsbedingungen, indem bei längerem Verweilen der Galle in der Blase (Stauung) Cholate seitens der Gallenblasenwand resorbiert werden.

Bilirubin bildet mit Kochsalz amorphe Niederschläge, die jedoch in der Galle normalerweise nicht ausfallen. Bei Gegenwart von Eiweiß, Fibrin, kann jedoch, unter noch nicht genauer studierten Umständen, der Bilirubinkalk einschließlich der eiweißartigen Bestandteile ausfallen und klumpige Bildungen geben, die in ihrer käsigen Beschaffenheit den natürlichen Bilirubinkalksteinen (Tafel VII) sehr ähnlich sind. Meines Erachtens dürfte für die Entstehung eines Bilirubinkalksteins die neutrale oder schwach alkalische Reaktion der Galle Vorbedingung sein, im Gegensatz zu den Cholesterinsteinen, welche Säurebildung voraussetzen. H. Schade nimmt an, daß bei ihrer Bildung Katarrhe, entzündliche, stark exsudative Prozesse verantwortlich sind, bei denen reichlich Kalk in die Galle gelangt; diese Annahme erklärt auch das Vorkommen eiweißartiger Bestandteile in Bilirubinkalksteinen.

Bei manchen der sog. Mischformen dürften die Prozesse, welche die Abscheidung von Cholesterin und Bilirubinkalk bedingen, abwechseln.

Die Beantwortung der Frage, ob ein gleichzeitiges Ausfallen von Cholesterin und Bilirubinkalk möglich ist, wäre sehr interessant.

Mit Recht sieht H. Schade in jedem Schnitt durch einen Stein ein „wertvolles von der Natur geschriebenes Dokument über den Entwicklungsgang des Gallensteinleidens“ (vgl. auch *Mona Spiegel-Adolf*\*<sup>1)</sup>).

### Gicht.

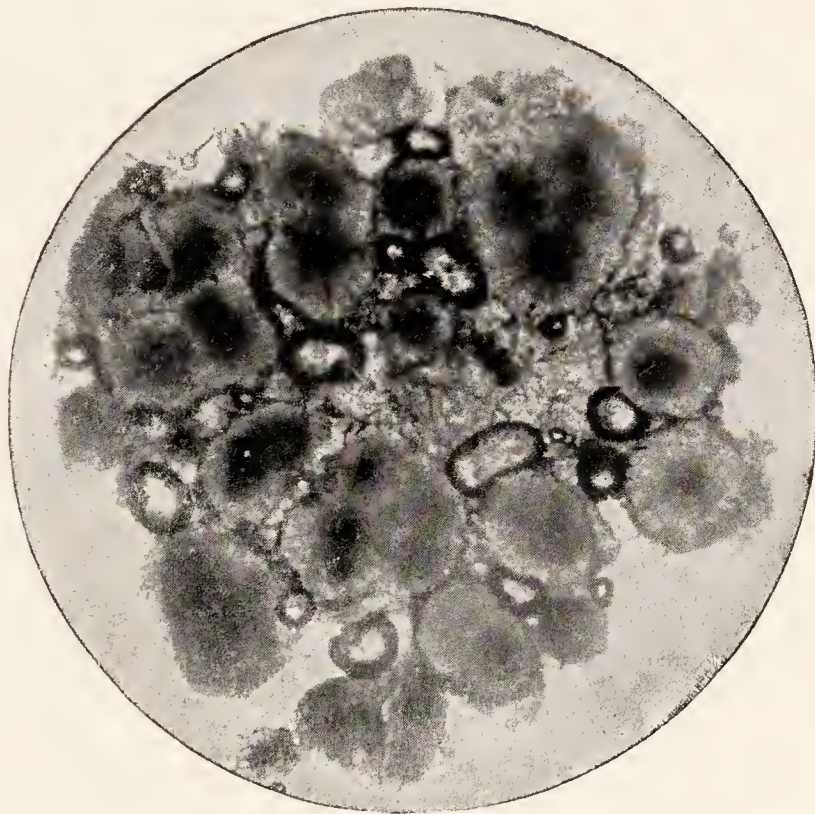
Eine gewisse Analogie zu dem Ossifikationsprozeß bieten die gichtischen Ablagerungen, die Tophi, welche sich vorzugsweise in den Gelenken bilden. Auch bei der *Arthritis urica* ist das Blut zeitweise mit einem schwerlöslichen Salz, dem Mononatriumurat, übersättigt, das sich unter günstigen Bedingungen abscheidet.

Die Gicht wird als eine Krankheit des Nukleinstoffwechsels angesehen. Wir müssen es uns versagen, hier auf diesen Teil der Frage einzugehen, und wollen uns darauf beschränken, zu prüfen, welchen Einfluß die Kolloide des Organismus auf die Ablagerung der Urate, die charakteristischste Erscheinung im Krankheitsbild der *Arthritis urica* haben. — H. Bechhold\*<sup>3)</sup> und J. Ziegler bewiesen, daß im Organismus keine freie Harnsäure existiert, sondern nur Urate, in erster Linie Natriumurat, sie zeigten ferner, daß Natriumurat in Serum weit schwerer löslich ist als Harnsäure. Aus der darauf folgenden Veröffentlichung von F. Gudzent\*) ergab sich eine Bestätigung und eine Begründung dieser Versuchsergebnisse auf Grund der elektrolytischen Dissoziation der in Betracht kommenden Elektrolyte. — Die folgenden Jahre brachten



Geschichteter natürlicher Harnstein  
(Uratstein).

Zeichnung von H. Schade nach  
von Frisch u. E. Zuckerkandl.



Mit Cholesterin übersättigte Öltröpfchen.  
In einzelnen Tropfen ist die kristallinische  
Ausscheidung von Cholesterin erkennbar.



Gallensteinvoranlage  
(Myelinklumpchen), 62fach vergr.



Geschichteter Bilirubin-  
kalkstein.



eine Klärung des Uratproblems, soweit es sich um wäßrige Lösungen handelt durch G. Barkan\*<sup>1)</sup>, H. Bechhold\*<sup>3)</sup> und J. Ziegler, Ettisch\*), L. Farmer-Loeb und Lange, H. Freundlich\*<sup>2)</sup> und L. Farmer-Loeb, R. Kohler\*), Rona und Meyer und H. Schade. Das Ergebnis dieser Forschungen ist folgendes: läßt man Natriumurat in wäßriger Lösung entstehen (aus Harnsäure und NaOH), so bilden sich Lösungen von hohem Uratgehalt (10 bis 12 g Natriumurat im Liter). In der Lösung befindet sich das Urat zunächst in molekularer Dispersion. Die Molekeln treten dann zusammen, bilden Mizellen und schließlich fällt das Urat als amorphes, kolloides Gel aus. In der Lösung verbleiben dann noch rund 2 g Natriumurat im Liter (bei 18°). Bringt man solch frisch gefälltes Natriumuratgel in Wasser, so lösen sich darin wieder rund 2 g im Liter. — Mit dem Altern wird jedoch das Gel kristallin und verliert damit seine Löslichkeit so weit, daß nur noch 0,8 g im Liter bei 18° löslich sind. So die Verhältnisse in wässriger Lösung! In Serum jedoch befinden sich noch Salze und die Serumkolloide. Erstere setzen an sich die Löslichkeit herab, letztere hindern das Ausfallen der Urate und verzögern den Übergang der gebildeten leichter löslichen, kolloiden Gel-Form in den kristallinen schwer löslichen Zustand. Löst man Mononatriumurat in Serum, so löst sich bei mäßiger Schüttelgeschwindigkeit nur 0,025 g im Liter, während bei hoher und langer Schüttelgeschwindigkeit schließlich eine Lösung von 0,22 g im Liter erreicht wird. — Aus diesen Daten ergibt sich, daß im Gegensatz zu den früheren Anschauungen das Blut des Gichtikers häufig einen Überschuß von kolloidem Mononatriumurat enthält. Nach den Analysen von G. Klemperer, Magnus-Levy und Salomon schwanken die Harnsäuregehalte des Blutes von Gichtkranken zwischen 30 und 80 mg im Liter, während im normalen Blut höchstens Spuren von Harnsäure nachgewiesen werden können. Das kolloide Mononatriumurat kann offenbar das Nierenfilter nicht passieren, wird aber durch die urikolytischen Prozesse des normalen Organismus beseitigt. Anders beim Gichtiker, bei dem diese Funktion gelitten hat: bei ihm muß sich das Mononatriumurat soweit anhäufen, bis es an den Gelenken usw. zur Abscheidung kommt. — Die obigen Zahlen aber sagen noch mehr: bei hoher Schüttelgeschwindigkeit unter physiko-chemischen Bedingungen wäre es zwar möglich, diese Uratdepots bei Harnsäurearmut des Blutes wieder in Lösung zu bringen; ist die Schüttelgeschwindigkeit aber eine geringe, wie sie der Blutzirkulation entspricht, so gehen nur 0,025 g im Liter Blut in Lösung, d. h. es ist wenig Aussicht vorhanden, Tophi wieder in Lösung zu bringen, zumal wenn sie schon älter sind und aus dem Gelzustand übergegangen sind in die kristalline Form: ein physiko-chemischer Beweis dafür, warum Vorbeugen leichter als Heilen ist.

Auch die Beeinflussung des Prozesses durch Radiumemanation, welche die Ablagerung von Urat aus übersättigten Serumlösungen hemmt (H. Bechhold\*<sup>4)</sup> und J. Ziegler)), verdient die Aufmerksamkeit des Kolloidforschers.

## Kapitel XVI.

### Die Zelle.

Man pflegt zu sagen, die Zellen seien die Bausteine des Organismus; dieser Vergleich hat aber eine nur sehr beschränkte Gültigkeit. Denn während die Bausteine eines Gebäudes nach Form, Zusammensetzung und Einzelleistung nicht allzusehr voneinander abweichen, hat die Zelle eines Organismus so zahlreiche Erscheinungs- und Leistungsformen, daß es unendlich schwer ist, das Gemeinsame für die verschiedenen Arten von Zellen herauszufinden. Eine Zelle kann aus Protoplasma, dem Zellinhalt, und aus einem Kern bestehen; der Zellkern kann auch fehlen. — Bei den Pflanzen findet man häufig eine sichtbare Zellhaut, die dem Protoplasma als Stütze dient, während eine solche bei der tierischen Zelle weniger verbreitet ist. — Dies sind jedoch nur die mikroskopisch differenzierbaren Bestandteile. So nimmt z. B. die Theorie noch eine unsichtbare Plasmahaut an, die als Oberfläche des Protoplasmas gedacht ist.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß unterhalb der Sichtbarkeitsgrenze die Zelle aus zahlreichen Unterelementen besteht, die für bestimmte Funktionen verantwortlich sind. Gibt es doch selbständige Mikroorganismen, die unsichtbar sind wegen ihrer Kleinheit (die ultravisiblen Erreger zahlreicher Krankheiten, wie Pocken, Masern u. a.) und die alle Eigenschaften eines selbständigen komplizierten Organismus (Ernährung, Fortpflanzung usw.) besitzen. — An Hand einer Betrachtung von F. Hofmeister\*<sup>2)</sup> wollen wir eine zahlenmäßige Vorstellung von dem molekularen Aufbau einer Zelle zu gewinnen suchen: Als Beispiel wählt F. Hofmeister eine Leberzelle, die besonders zahlreiche Funktionen zu erfüllen hat. Sie nimmt etwa den Raum eines Würfels von  $20 \mu$  Seitenlänge ein  $= 8000 \mu^3 = 8 \cdot 10^{-9} \text{ cm.}$  — Unter folgenden Voraussetzungen kommt nun F. Hofmeister zu den später angegebenen Zahlen. Eine Grammolekel irgendeines chemischen Körpers besteht aus 0,62 Quadrillionen ( $0,62 \cdot 10^{24}$ ) Molekeln. Daraus läßt sich die in einem bestimmten Raum vorhandene Zahl von Molekeln berechnen, wenn das Gewicht der Zelle und ihre quantitative Zusammensetzung bekannt sind.

Für die Kolloide legt F. Hofmeister\*<sup>2)</sup> als Durchschnitt das Molekulargewicht des Hämoglobins (ca. 16000) zugrunde, für die Lipoide 800 und für die Kristalloide 100.

Dann ergibt sich für eine Leberzelle mit

76% Wasser	225000 Milliarden Molekeln
16% Proteinen	53 „ „
2½% Lipoiden	166 „ „
5½% Kristalloiden	2900 „ „

Um eine Vorstellung von diesen Zahlen zu gewinnen, zeigt F. Hofmeister, wie ein Gebäude beschaffen wäre, dessen Molekeln Backsteine wären, und zwar soll es nur aus 200000 Milliarden errichtet sein, wobei



200 Milliarden Kolloidmolekeln mit einem Teil der Salzmolekeln die Mauern, Dächer, Decken usw. geben, während die Wassermolekeln mit dem Rest der Kristalloidmolekeln die leeren Wohnräume, Gänge, Straßen usw. erfüllen. Ein solches Bauwerk, mit der enormen Durchschnittshöhe von 50 m, würde eine Grundfläche von 7000 km<sup>2</sup>, also mehr wie die Fläche der Rheinpfalz (rund 6000 km<sup>2</sup>) bedecken. — Daraus ergibt sich, daß der molekulare Aufbau einer Zelle eine Kompliziertheit gestattet, die unser Vorstellungsvermögen weit überschreitet.

Ein Gebilde von 0,1  $\mu$  Würfelkante, das weit unter der mikroskopischen Sichtbarkeit liegt, enthielte immer noch 25 Millionen Wasser-, 25000 Kolloid- und 250000 Kristalloidmolekeln, und würde unter gleichen Voraussetzungen einem Gebäude von 100 m Front, 20 m Höhe und 20 m Tiefe entsprechen.

### Das Protoplasma.

Das Protoplasma, die Hauptmenge des Zellinhalts, in dem sich die Lebensvorgänge abspielen, läßt sich nicht frei von anderen Bestandteilen gewinnen. Es ist fast, möchte ich sagen, ein hypothetischer Stoff, dessen Eigenschaften wir nur auf indirektem Wege ermitteln können. Man pflegt mit Vorliebe von „dem Protoplasma“ zu sprechen, indem man diesen gemeinsamen Ausdruck für den Zellinhalt jeder beliebigen Zelle gebraucht, gleichgültig ob Tier- oder Pflanzenzelle, ob Hefe oder Inhalt der Muskelfibrille des höheren Tiers. Indem man nach den gemeinsamen Eigenschaften der verschiedenen Protoplasmen sucht, substituiert man gleichzeitig eine Einheitlichkeit, die bestimmt nicht existiert und sieht hinweg über das Trennende.

Da wir uns jedoch über die heutige Forschungsrichtung nicht hinwegsetzen können, so wollen wir versuchen, den heutigen Stand der Frage<sup>1)</sup> vom Standpunkte der Kolloidforschung zu betrachten.

Die Tatsache, daß abgetrennte Zellteile Tropfen bilden, und daß fremde Flüssigkeiten sich im Protoplasma zu kugeligen Tropfen umbilden können, spricht für die flüssige Natur der Protoplasmen, die jedoch mit Wasser nicht mischbar sind (spezifisches Gewicht nach Leontjew 1,045).

Eines der wichtigsten Merkmale zur Feststellung, ob ein Sol oder ein Gel vorliegt, ist die Brownsche Bewegung. Ist an körnigen Einlagerungen in der Zelle eine oszillierende Bewegung wahrzunehmen, so müssen sich jene Körner in einem flüssigen Medium befinden; sind sie bewegungslos, so ist das Medium ein Gel oder sehr viskös. Bemerkt man, daß die oszillierende Bewegung aufhört, so heißt das: die Flüssigkeit ist gelatiniert.

Es liegen bereits zahlreiche ultramikroskopische Beobachtungen an Zellen vor; am eingehendsten sind Pflanzenzellen studiert. — N. Gaidukow\*) untersuchte Blumenstaubhaare der *Tradescantia*, Myxomyzeten

<sup>1)</sup> Eine ausführliche Zusammenfassung mit Literatur über die „Kolloidchemie des Protoplasmas“ verdanken wir W. Lepeschkin (Verlag Julius Springer, Berlin); sowie L. V. Heilbrunn, *The Colloid Chemistry of Protoplasm*, Berlin 1928 (Protoplasma-Monographien, Bd. 1).

(Schleimpilze), die Zellen verschiedener Algen (*Spirogyra*, *Cladophora*, *Oedogonium*, *Desmidiaceen*, *Diatomeen*, *Oszillarien* u. a.), Hefe, den bekannten Froschbiß *Vallisneria* und einige Moose. Auf Grund dieser Forschungen kommt Gaidukow zu folgenden Schlüssen bei der Pflanzenzelle: Überall sah er im lebenden Protoplasma Teilchen mit Brownscher Bewegung, es muß somit aus Hydrosolen bestehen<sup>1)</sup>.

Höchst bedeutungsvoll erscheinen mir zwei Beobachtungen, die von Lepeschkin an Pseudopodien von Foraminiferen, von Celakovsky an Plasmodien festgestellt wurden; deren Protoplasma fließt nur dann zusammen, wenn die Organismen der gleichen Art angehören. — Dies scheinen mir die ersten Fälle zu sein, in denen sich Artverschiedenheiten durch ein so einfaches physikalisches Merkmal kennzeichnen.

Ein weiteres Merkmal zur Wahrnehmung des Aggregatzustandes ist die Viskosität, welche auch quantitative Feststellungen gestattet.

Zur Bestimmung der Viskosität des Protoplasmas kamen durch den deutschen Pflanzenphysiologen Heilbronn zwei Methoden zur Anwendung. Er ließ Stärkekörnchen, die in manchen Zellen von Hafer und Bohnen vorkommen; im mikroskopischen Präparat durch Umdrehen fallen und beobachtete die Fallgeschwindigkeit. Sie betrug in der protoplasmatischen Wandschicht 0,004 mm in der Minute. Verglichen mit Wasser ist die Viskosität 23,7 mal so groß; im Zellsaft war sie nur 1,9 mal so groß. Eine weitere Methode Heilbronnns bestand darin, daß er Eisenkügelchen in das Protoplasma von Plasmodien eines Schleimpilzes brachte und die Stromstärke maß, welche erforderlich ist, um eine bestimmte Bewegung derselben hervorzurufen. Die Viskosität war 9 bis 18 mal so groß wie für die gleiche Bewegung in Wasser. Da für die Bewegung in zwei verschiedenen Richtungen nicht die gleiche Stromstärke gemessen wurde, so liegen offenbar Erscheinungen vor, die für eine strukturierte Flüssigkeit sprechen.

Eine Bestätigung erfährt diese Annahme durch die Untersuchungen von W. Seifriz\*<sup>4)</sup>, der an dem Protoplasma von Echinodermeneiern durch Ausziehen und Biegen mittels der Mikronadel hohe Elastizität feststellte. Er schließt daraus auf eine faserförmige Struktur der Grundsubstanz, wie wir sie auch bei Gelatine und ähnlichen elastischen Solen annehmen (vgl. S. 181).

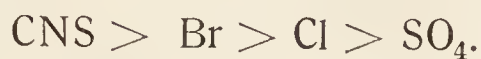
Der amerikanische Zoologe L.V. Heilbrunn\*<sup>1)</sup> machte an tierischen Zellen Viskositätsbestimmungen, indem er sie zentrifugierte und die Senkung der Körnchen (Granula) im Protoplasma bestimmte (an Seeigeleiern und den Eiern der Muschel *Cumingia* vgl. Abb. 75). Auch diese Versuche bestätigten den flüssigen Zustand des Protoplasmas und ergaben eine etwa viermal so hohe Viskosität, wie die von Wasser; sie entspricht etwa der einer Proteinlösung. Offenbar sind jedoch die Viskositäten verschiedener Protoplasmen oft recht verschieden; so erwies sich das des Protisten *Paramecium* als unverhältnismäßig höher.

<sup>1)</sup> Lepeschkin stellte fest, daß das Protoplasma keine Ultramikronen aufweist. Dies ändert nichts an der Tatsache, daß die von Gaidukow beobachteten Teilchen Bewegungen ausführten, welche die obigen Schlüsse rechtfertigen.

Mit dem Alter wird das Protoplasma visköser und kann fast gallertige Struktur annehmen.

Die weiteren Forschungen, welche wir hauptsächlich Josef Spek\*<sup>2)</sup> an Protisten vermittels des Ultramikroskops verdanken, ergaben, daß deren Protoplasma eine Emulsion ist. Läßt man Neutralsalze lyophiler Reihen auf sie wirken, so erfolgt eine Dispersitätsverminderung ganz wie bei einer künstlichen Emulsion. — Die disperse Phase scheint Wasser bzw. eine wäßrige Lösung zu sein.

In Lösungen von Neutralsalzen verhält sich Protoplasma (nach Versuchen von Spek an Opalinen) wie Gelatine, d. h. die Anionen bedingen eine Quellung in lyotropen Reihen:



Die Schädlichkeit von Neutralsalzen soll nach Spek\*<sup>2)</sup> und Kaho\*<sup>1)</sup> mit deren Eindringungsfähigkeit in das Protoplasma wachsen, indem sie dessen Quellung begünstigen oder hemmen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Fitting\*) und Prat\*).

Die Reaktion des pflanzlichen Protoplasmas ist schwach alkalisch, demgemäß wandert es nach der Anode (Nachweis durch Meier\*) an embryonalen Erbsenwurzeln). — Hardy fand allerdings an Wurzelspitzen der Zwiebel eine Wanderung des Protoplasmas nach der Kathode, doch ist die Reaktion nicht angegeben.

Ein Übergang aus dem Sol- in den Gelzustand durch die ganze Masse hindurch, d. h. ein Aufhören der Brownschen Bewegung, wurde bei normalen lebenden Zellen nicht beobachtet, wohl aber eine Verlangsamung der Bewegung bei alternden Zellen (de Gregorio Rocasolano\*<sup>1 u. 2)</sup> bei *Saccharomyces ellipsoides*). — Ferner kann an der Grenzfläche von Protoplasma, z. B. an der Außenschicht von Pseudopodien eine Gelatinierung eintreten, die aber reversibel ist, sobald sich diese Teile mit flüssigen Teilen des Protoplasmas mischen (vgl. auch W. M. Bayliss\*<sup>2)</sup>, sowie M. A. von Herwerden\*<sup>2)</sup>). — Ist der lokale Vorgang nicht mehr reversibel, dann verlassen die sich einziehenden Pseudopodien die erstarrte Hülle (vgl. Lepeschkin S. 112 u. ff.).

Einen eigenartigen Einfluß auf den Zustand des Protoplasmas hat Temperaturerhöhung. Seine Viskosität erreicht bei 15° ein Minimum, steigt wieder bis zu einem Maximum bei 32°, worauf rapide Koagulation erfolgt; also bei einer viel niedrigeren Temperatur als die Proteine. — Dies gilt zunächst nur für die Eier der Meeresmuschel *Cumingia* und ist je nach dem Temperaturmilieu verschiedener Organismen sehr verschieden (vgl. S. 310).

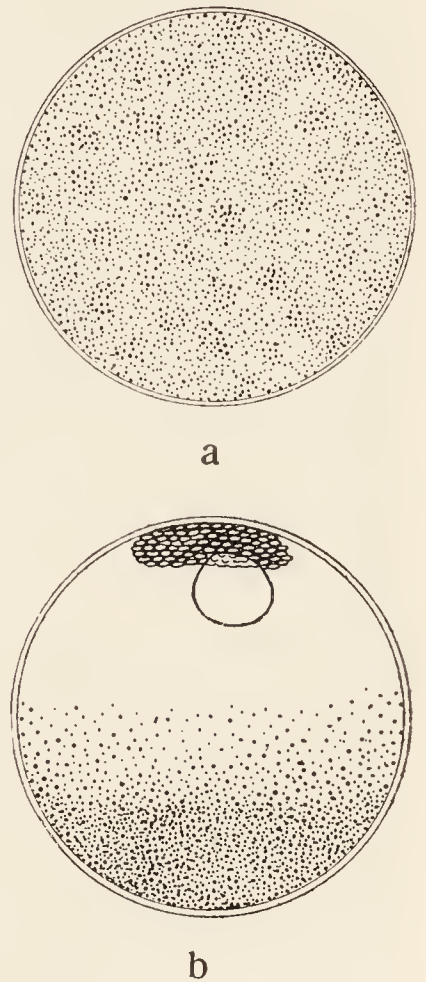


Abb. 75.  
Seeigelei vor (a) und nach  
(b) dem Zentrifugieren  
(nach Heilbrunn).

Heilbrunn\*<sup>2)</sup> schreibt die niedere Koagulationstemperatur den lipoiden Bestandteilen des Protoplasmas zu; er nimmt an, daß die Lipoide von Organismen, die bei hoher Temperatur leben, einen hohen Schmelzpunkt und umgekehrt haben; so soll Fischfett einen niederen Schmelzpunkt besitzen und Fische gehen auch bei relativ geringer Temperaturerhöhung ein.

Im Gegensatz zu der Hitzekoagulation bei 50<sup>0</sup> bis 60<sup>0</sup>, also der Proteinkoagulation, ist die Koagulation des Protoplasmas bei 32<sup>0</sup> reversibel, sofern die Temperaturerhöhung nicht zu lange anhält.

Die Kolloide des Pflanzenprotoplasmas bestehen offenbar aus einem resolublen und einem irresolublen Teil. Wurde eine Zelle verletzt, so daß das Protoplasma austrat, so breitete sich ein Teil im Wasser aus und löste sich schließlich darin, während andere Teilchen sich vereinigten (ausflockten). Dies war bei lebendem wie bei totem Protoplasma zu beobachten. Eine Analogie dazu bildet ein Befund von O. Nägeli: Zerdrückt man ein Wurzelhaar von *Hydrocharis* unter einem Deckglas in Wasser, so treten Protoplasma Klümpchen aus der Rißstelle aus. Sie umgeben sich sofort mit einer Membran (d. h. gerinnen an der Grenzfläche), die für Farbstoffe undurchlässig ist. — So bildet sich an den Stellen der Verwundung eine irreversible Hydrogelschicht, ähnlich der Fibringerinnung beim höheren Tier. — L. V. Heilbrunn nimmt auf Grund von Versuchen an einigen Seetiereiern an, daß beim Austritt von Protoplasma, unter der Einwirkung eines im Protoplasma befindlichen kristalloiden Stoffs, den er Ovoidrombin nennt, eine Oberflächenmembran entsteht. Notwendig ist die Gegenwart von Ca-Ionen (ebenfalls Analogie zur Fibringerinnung). — Die erwähnten ultramikroskopischen Beobachtungen bestätigen vollkommen das, was man schon früher bei der Wasseraufnahme von Pflanzenzellen beobachtet hat. Legt man z. B. *Myxomyceten* in Wasser, so quellen sie; trotz der Oberflächenvergrößerung behält aber das äußere Hyaloplasma seine Schichtdicke bei. Offenbar bewirkt das eindringende Wasser an der Berührungsfläche stets eine Gelatinierung des Körnerplasmas, so daß die Hyaloplasmaschicht sich von selbst ergänzt.

Es ist allerdings wahrscheinlich, daß die geschilderten Beobachtungen je nach Pflanzenart und Pflanzenteil gewisse Beschränkungen erfahren. So kommt Borowikow\*) auf Grund seiner Versuche an Sonnenblumenkeimlingen zu der Anschauung, daß im Samen und der Spore das Plasma als feste Phase vorhanden sei, die bei ruhenden Pflanzen in den Gelzustand (er meint offenbar Gallerte) übergeht. In der Wachstumsperiode jedoch befinde sich das Plasma infolge Hydratation im Solzustand.

Durch die Entdeckung der Thixotropie ist ein neuer wichtiger Gesichtspunkt für das schwankende Verhalten des Protoplasmas (einmal als Sol, ein andermal als Gel) gewonnen. Wie schon S. 10 dargelegt, haben manche hydrophile Kolloide die Eigenschaft, in bestimmten Konzentrationen als Gallerten aufzutreten; geringe mechanische Einflüsse (Schütteln) vermögen sie jedoch zu verflüssigen. Binnen kurzem erstarrten sie wieder zu Gallerten. Fremdstoffe verlängern teilweise die Erstarrungszeit (z. B. Amino-

säuren), teils verfestigen sie die Gallerte (z. B. Metalle) (Freundlich). Ähnlich wirken Gleich- und Wechselstrom. — Besonders bedeutsam ist es, daß der Vorgang reversibel ist.

Falls das Protoplasma thixotrop ist, dürften sich viele der hier geschilderten Erscheinungen erklären; insbesondere Stoffwechselforgänge müßten dann auf den jeweiligen Zustand einen bedeutenden Einfluß haben. Der Zustand des Protoplasmas läßt sich dann mit den Worten charakterisieren: bald Gallerte, bald Sol.

Ob sich mit diesem Übergang aus dem festen in den flüssigen Zustand auch die Adsorptionsbedingungen (vgl. S. 25) und damit wichtige Stoffwechselbedingungen ändern, ist eine noch offene Frage.

Mit dem Tode gelatiniert das Protoplasma, die Brownsche Bewegung kleiner Körnchen hört auf, die Struktur des Gels erscheint im Ultramikroskop als ein Konglomerat sehr vieler Beugungsscheibchen.

Die Koagulation kann durch Wärme erfolgen oder durch Licht, insbesondere durch ultraviolette Strahlen, deren keimtötende Wirkung an Bakterien praktisch angewendet wird. Sie kann aber auch durch chemische Agentien (Metallsalze, H-Ionen) bedingt werden. Insbesondere gegen H-Ionen ist Protoplasma sehr empfindlich, während OH-Ionen seine Resistenz erhöhen. Dies gilt allerdings nur für niedere OH-Konzentrationen; höhere koagulieren und schädigen. — Ein nicht hinreichendes Koagulationsmittel kann Protoplasma für ein anderes sensibilisieren. Eine zur Koagulation unzureichende Belichtung oder H-Ionenkonzentration beschleunigt die ihr folgende Hitzekoagulation.

Wir sprachen hier allgemein von „Koagulation“; hierbei muß jedoch die Frage offen bleiben, ob der Vorgang nicht häufig mit einer Spaltung des hypothetischen Protein/Lipoid-Komplexes verknüpft ist.

Die Koagulationstemperatur des Plasmas verschiedener Organismen ist offenbar ganz verschieden, denn es gibt z. B. Algen, die in heißen Quellen bei 60—70° C leben, während Seeigelleier binnen wenigen Sekunden bei 45° C sterben. Nur im wasserhaltigen Zustand stirbt Protoplasma bei relativ niederen Wärmegraden ab; einige wasserarme Samen und Sporen ertragen bis zu 120° bzw. 150° C.

Es ist nun ein wesentlicher Unterschied, ob das Protoplasma langsam abstirbt oder durch Fixierungsmittel (Alkohol, Formalin usw.) plötzlich getötet wird. Im ersteren Falle tritt Fällung (Ausflockung) ein, während im letzteren ein Erstarren erfolgt, ein Unterschied, der sich im ultramikroskopischen Bilde deutlich zu erkennen gibt.

Damit wird auch verständlich, warum eine tote Pflanzenzelle in Wasser einfach platzt, aber die defekte Stelle nicht mehr von innen ergänzt wird. Das Zellinnere war ja schon vorher gelatiniert.

Über die elektrische Ladung von tierischem Protoplasma hat L. V. Heilbrunn\*<sup>3)</sup> Untersuchungen angestellt; danach ist das Innere positiv geladen, während die äußeren Lagen negative Ladung besitzen.

Osterhout\*), Damon und Jacques finden bei *Valonia macrophysa* zwischen Protoplasma und Zellsaft eine Potentialdifferenz von 14,5 Millivolt (innere Oberfläche positiv gegen die äußere). Sie schließen daraus, daß das Protoplasma aus Schichten besteht.

Durch den Mikromanipulator, welcher die Untersuchung, auch die  $p_H$ -Bestimmung, in einzelnen Zellen gestattet (T. Péterfi\*), hat die Zellforschung ein wertvolles Forschungsinstrument erhalten, das sich erst in der Zukunft voll auswirken wird.

Seiner chemischen Zusammensetzung nach besteht Protoplasma aus 62 bis 68% Nukleoproteiden und 11 bis 19% Lipoiden (ermittelt von Lilienfeld an Leukozyten, von Reinke und Lepeschkin an Plasmodien). Eines der Hauptprobleme der heutigen Protoplasmaforschung ist die Beziehung von Lipoid zu Protein und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten für die Aufnahme von Substanzen im Protoplasma. Aus der Tatsache, daß Protoplasma eine gleichmäßige Mischung von Proteinen und Lipoiden enthält, ergibt sich das Interesse, welches den Emulsionen von seiten der Protoplasmaforscher entgegengebracht wird, da sie aus deren Verhalten die Eigenschaften des Protoplasmas zu erklären hoffen. So findet z. B. Martin H. Fischer\*<sup>10)</sup> die Quellung und Entquellung, die elektrischen Eigenschaften, das Verhalten gegen Neutralsalze analog in dem Modell der Phenol-Wasser-Emulsion (Phenol als Dispersionsmittel). Er sieht deshalb das Protoplasma als eine Lösung oder Emulsion von Wasser in Protein an.

W. Lepeschkin\*) nimmt an, daß Proteine und Lipide im Protoplasma eine sehr lockere chemische Verbindung bilden, die sogar schon durch physikalische Eingriffe zerstört werde. Mit Rücksicht auf die Erfahrungen der Immunitätsforschung (vgl. S. 233 u. ff.) haben diese Anschauungen nichts befremdendes mehr. Ob man die Bindung noch als „chemische“ bezeichnen wird oder besser den Ausdruck „Assoziation“ gebraucht, ist schon mehr eine philologische Frage.

### Der Zellkern.

Der Zellkern scheint in seiner Hauptmasse zähflüssig zu sein; geformte Teilchen sind wahrscheinlich in ihm eingelagert. Auch den Chloroplasten (Chlorophyllkörnern) dürfte nach Ponomarew\*) ein zähflüssiger Zustand eigen sein. Was beim Protoplasma über Thixotropie gesagt ist, gilt vielleicht auch für den Zellkern.

Das Chlorophyll als chemische Substanz ist ein Kristalloid. Als solches fehlt ihm jedoch die Fähigkeit zu seiner physiologischen Funktion: es vermag keine Kohlensäure zu assimilieren. Erst im kolloiden Zustand, durch seine Verkettung mit Proteinen und Lipoiden gewinnt es die Fähigkeit, Kohlensäure aufzunehmen und sie unter Sauerstoffabspaltung für die Pflanze nutzbar zu machen (K. Noack\*), Willstätter\*) und Stoll). Die Bedeutung der Grenzflächenfunktion ist hier in die Augen springend und ist so recht geeignet, an die Analogie mit der Verbrennung im tierischen Organismus (vgl. S. 357 u. ff.) zu erinnern.

Bei jüngeren Zellen fehlt häufig eine Kernmembran, während sich eine solche bei älteren Zellen oft nachweisen läßt.

Je jünger die Zelle ist, um so weniger viskös ist der Kern (vgl. auch M. A. van Herwerden\*<sup>1</sup>). Bei der Kernteilung wird er so flüssig, daß er Kugelgestalt annimmt und diese in den Jugendstadien beibehält, erst mit dem Alter weicht er davon ab.

Bei der Zellvermehrung fließt der Kern mit dem Protoplasma zusammen.

Gegenüber Salzlösungen verhält sich der Kern ähnlich wie Protoplasma (vgl. S. 309), so lange die Kernsubstanz nicht geschädigt ist.

Der Zellkern besteht chemisch aus Proteinen bzw. Nukleoproteiden und Lipoiden zwischen denen Lipeschkin, ähnlich wie beim Protoplasma, eine lockere Bindung annimmt.

Das Erscheinen der Chromosomen ist nach P. Della Valle\*) ein Entmischungsprozeß. Es treten zunächst äußerst feine Chromatinkörnchen (Mizellen) auf, die sich zu den charakteristischen Schleifen agglutinieren; somit liegt hier gerichtete Koagulation vor (vgl. auch Kuwada\*) und Sakamura). — Die Chromosomen besitzen bereits eine erhebliche Formbeständigkeit. Setzt man jedoch diese Gebilde einem leichten Druck aus, so fällt die ganze Struktur auseinander, wie W. Seifriz\*<sup>3</sup>) an in Teilung begriffenen Echinodermeneiern beobachtete. Der Vorgang erinnert lebhaft an manche Gele, die so fest sind, daß sie in einem Gefäß bleiben auch wenn man es umkippt (Eisenoxyd, Huminsäure); rührt oder drückt man jedoch diese Gele leicht mit einem Glasstab, so verflüssigt sich die ganze Masse.

Während die Kolloide des Zellprotoplasmas chemisch ziemlich indifferent erscheinen (weder durch saure noch durch basische Farbstoffe werden sie besonders stark gefärbt), hat der Zellkern, oder richtiger dessen Chromatinsubstanz, ausgesprochen saure Eigenschaften, wie sich aus seiner intensiven Färbbarkeit durch basische Farbstoffe ergibt (vgl. auch A. Kossel\*). Dies dürfte wohl durch den Gehalt an Nukleoproteiden bedingt sein.

### Die Zellwand und Plasmagrenzschicht.

Die Zellwand verleiht dem flüssigen Protoplasma, welches unter dem Einfluß der Oberflächenspannung Kugelform annehmen würde, die äußere Gestalt. Wir finden eine Zellwand besonders bei den Pflanzen. Bei Tieren kann auch ein inneres Skelett oder ein schwammiges Gerüst als Formgeber auftreten. — Als Oberfläche des Protoplasmas nimmt die Theorie noch eine unsichtbare Plasmahaut an, die wir Plasmagrenzschicht nennen wollen. — Früher hielt man diese Grenzschicht auf Grund rein osmotischer Deutung der Versuchsergebnisse für halbdurchlässig, d. h. durchlässig für Wasser, undurchlässig für alles andere. Theoretisch ist dies jedoch ausgeschlossen, denn die Zelle braucht zu ihrer Ernährung zahlreiche Stoffe, und für die Ausscheidungsprodukte muß ebenfalls eine offene Tür vorhanden sein. In der

Tat haben die Studien der letzten Jahre gezeigt, daß auch die Plasmagrenzschicht für viele Stoffe keineswegs so undurchlässig ist, wie man annahm. Aus der Natur der Substanzen, welche die Plasmagrenzschicht durchdringen, suchte man Schlüsse auf deren chemische und physikalische Natur zu ziehen. Aus den Darlegungen S. 265 u. ff. ist ersichtlich, daß keine Einigkeit darüber erzielt ist, ob die Plasmagrenzschicht aus eiweißartigem oder aus lipoidem Material oder aus einem Gemisch von beiden besteht. Meines Erachtens ist sie von Fall zu Fall verschieden, je nach der Natur des Zellinhalts. — Immerhin bietet die Kolloidforschung Unterlagen, wie man sich die Eigenschaften einer Plasmagrenzschicht vorstellen kann.

Am einfachsten liegt der Fall bei solchen Zellen, die von der Luft begrenzt werden. Wir wissen von S. 35 u. ff., daß sich an der Grenzfläche Flüssigkeit-Luft Kolloide anreichern und zu einem festen Häutchen verdichten. Komplizierter liegen die Verhältnisse für Zellen innerhalb eines flüssigen oder halbflüssigen Mediums. Wir wollen uns des folgenden Versuchs erinnern: Schüttelt man Äther mit Wasser, das Eiweiß oder Albumosen enthält, so bilden sich Schäume aus Äthertröpfchen, die von einer Eiweiß- oder Albumosenhülle umgeben sind. Auch mit anderen Kolloiden und Flüssigkeiten lassen sich derartige flüssige Schäume herstellen, die mit Zellagglomeraten eine unverkennbare Ähnlichkeit haben.

Zunächst mag diese Analogie nur als etwas Äußerliches erscheinen; doch müssen wir daran denken, daß die Übergangsschicht zwischen zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten und zwischen einer Flüssigkeit mit einem festen bzw. halbflüssigen Körper (Gel) andere Eigenschaften als das Innere (vgl. S. 14 u. ff.) besitzt. Eine Zelle muß an ihrer Oberfläche besondere Eigenschaften haben, es müssen an ihr solche Stoffe angereichert sein, welche die Oberflächenspannung an der Grenzfläche erniedrigen. Diese Stoffe sind wahrscheinlich Lipoide (Lezithine und Cholesterine), die in jeder Zelle, beim Tier wie bei der Pflanze, nachgewiesen sind. Die Dicke der Übergangsschicht bewegt sich nach verschiedenen Beobachtern an verschiedenen Stoffen zwischen 1—100  $m\mu$ , während die Dicke der stofflich zusammenhängenden Haut (Lezithin usw.) nicht größer als 0,3—7  $m\mu$  zu sein braucht. Dies sind Minimalzahlen; sie beweisen, daß eine Membran für das bewaffnete Auge vollkommen unsichtbar sein und doch alle Bedingungen einer echten Membran in bezug auf den Stoffaustausch erfüllen kann.

Eine Zusammenfassung unserer bisherigen Darlegung sagt etwa folgendes: Jede Zelle besitzt eine Grenzschicht, die von der stofflichen Zusammensetzung des Zellinnern abhängig ist. Diese kann den Charakter einer Membran haben, kann sich durch Gelatinieren des Zellprotoplasmas an der Grenzfläche gebildet haben. Sie kann aber auch unsichtbar dünn sein, entstanden durch Konzentration und Ausbreitung von solchen eiweiß- oder fettartigen Kolloiden, welche die Oberflächenspannung des Zellinhalts an der Grenzfläche herabsetzen. — Die durch Gelatinieren des Zellprotoplasmas entstandenen Grenzschichten sind



anfangs, in der Jugend, dehnbar, elastisch; mit dem Alter aber werden sie, je nach Umgebung und chemischen Einflüssen, oder auch durch die bloßen Alterserscheinungen der Kolloide wasserarm und verlieren ihre Elastizität.

### Die Gewebe.

Bei den höheren Organismen ist im allgemeinen die Zelle kein selbständiges Individuum, sondern eine Vielzahl von Zellen ist zu Verbänden höherer Ordnung, den Geweben, vereinigt. Kittsubstanzen, die sog. Interzellularsubstanzen, stellen häufig die Verbindung her. Schon bei der Knochenbildung (S. 298) hatten wir darauf hingewiesen, daß deren Struktur den mechanischen Beanspruchungen auf Druck und Zug überraschend angepaßt ist. Ähnliche Beobachtungen kann man auch bei Sehnen machen, deren Bausteine, die Fasern oder Fibrillen, in der Zugrichtung verlaufen.

Für den Kolloidforscher konnte es nicht zweifelhaft sein, daß diese Strukturierung bedingt sein müsse durch eine stäbchenartige Form der Mizellen, die durch äußere Einflüsse zu einer gerichteten Aneinanderlagerung, Wachstum, gezwungen werden.

In der Tat ist es Paul Weiß\*) gelungen, diesen Beweis zu führen. Werden Gewebestückchen in ein geeignetes Nährmedium gebracht, so wachsen sie nach allen zugänglichen Richtungen ungefähr in gleicher Weise und Stärke. Weiß zwang jedoch seine Gewebestückchen zu einem Wachstum innerhalb eines kleinen Glasrahmens von bestimmter Gestalt und innerhalb eines koagulierten Nährmediums, dem durch den Rahmen gewisse Spannungs- oder Druckwirkungen aufgezwungen wurden. Da zeigte sich, daß das Gewebe in den spannungslosen Zonen wirr weiterwuchs, während in den Spannungszonen, sowohl die Richtung bestimmt, wie auch die Intensität des Wachstums beeinflußt wurden. — Die Struktur des Gewebes ist also nicht den Zellen immanent, sondern wird ihm auf dem Umweg über die Struktur der kolloiden Grundsubstanz aufgeprägt. Die „funktionelle Anpassung“ ist nach Paul Weiß eine Frage der Strukturbildung und -änderung in Gallerten.

### Das Bindegewebe.

Im Zellverband nimmt das Bindegewebe eine Sonderstellung ein: es ist, wie schon der Name sagt, die elastische Verbindungs- und Stützsubstanz für Organe und Zellen, welche ihnen zugleich die elastische Verschiebbarkeit gegeneinander gestattet. — Knorpel (also auch der Knochen), Sehnen, Bänder bestehen in der Hauptsache aus Bindegewebe; ebenso die Haut. Gefäße, Darm, Muskeln und viele andere Organe verdanken ihre Elastizität und Festigkeit dem Bindegewebe.

Beim Menschen macht es 16% des Körpergewichts aus; bei manchen niederen Tieren bildet es den Hauptbestandteil der gesamten Körpersubstanz.

Das Bindegewebe ist — wie schon erwähnt — durch große Zugfestigkeit und Elastizität ausgezeichnet. Für die elastische Übertragung von Be-

wegungen haben wir den Sehnen und Bändern kein gleichwertiges Kunstprodukt gegenüberzustellen. Produkte aus Bindegewebe, wie z. B. Lederriemen und Darmsaiten benutzen wir als besonders zugfestes und dabei beschränkt elastisches Material.

Mikroskopisch besteht das Bindegewebe in der Hauptsache aus zwei Arten von Fasern; den kollagenen (leimgebenden) und den elastischen. Diese Fasern sind durch eine mikroskopisch homogene Grundsubstanz miteinander verkittet (s. Abb. 76).

Den kollagenen Fasern schreiben Ettisch\*) und Szegvari einen Feinbau aus stäbchenförmigen Mizellen zu (auf Grund von Studien im Dunkelfeld), deren Aufbau sie aus der besonderen Molekelform und deren Anordnung ableiten.



Abb. 76.

Lockeres faseriges Bindegewebe vom Menschen. Die aus zarten Fasern bestehenden Bündel sind die kollagenen Fasern. — Die groben Einzelfasern sind die elastischen Fasern. Nach Fürbringer.

Die Quellungsbreite von Bindegewebe ist eine sehr hohe, so daß diejenigen Organe, welche viel Bindegewebe enthalten, wie Unterhaut und Muskeln, gleichzeitig die Wasserdepots des Organismus darstellen.

Die Wasserbewegung innerhalb des Bindegewebes erfolgt hauptsächlich innerhalb der gallertigen Grundsubstanz durch Quellung, Entquellung und Diffusion oder Ultrafiltration; Kapillaren im üblichen Sinne spielen nur bei dem wasserärmeren „geformten“ Bindegewebe eine Rolle. Im allgemeinen verhält sich Bindegewebe wie ein recht engporiges Ultrafilter, das z. B. kolloide Farbstoffe nicht durchläßt (vgl. S. 268). — Gefäße und Kapillaren enthalten eine oft zwar nur sehr dünne Schicht Bindegewebe, so daß wir jeden Stoffaustausch zwischen Blut oder Lymphe und Zelle als einen Ultrafiltrations- bzw. Diffusionsvorgang durch eine Bindegewebemembran auffassen können.

Ungemein interessant und bedeutsam ist nun das antagonistische Verhalten von kollagener Faser und Grundsubstanz bei der Wasseraufnahme, welches von H. Schade \*<sup>19)</sup> und von H. Schade\*) und H. Menschel aufgefunden wurde. Die von den Forschern aufgestellte Tabelle (S. 317) wird dies am besten erläutern:

Die beiden Bestandteile: Grundsubstanz und kollagene Fasern verhalten sich also in bezug auf den Quellungsausgleich wie ein Kompensationspendel gegen Temperaturschwankungen. Wird durch freiwerdende Säure, z. B. bei einer Entzündung in der Grundsubstanz Wasser frei, so wird es von der kollagenen Faser aufgenommen; quillt z. B. unter dem Einfluß verdünnter Salzlösung die Grundsubstanz in besonders hohem Grade, so vermag sie ihren

	Bindegewebs- grundsubstanz	Kollagene Fasern
Destilliertes Wasser	Starke Quellung	Entquellung und Gerinnung
H <sup>+</sup> -Ionen	Geringe Quellung	Starke Quellung
OH <sup>-</sup> -Ionen	Starke Quellung	Geringe Quellung
Verdünnte Salzlösgn.	Starke Quellung	Geringe Quellung
Konzentriertere Salzlösungen	Geringe Quellung	Starke Quellung

Wasserbedarf aus der kollagenen Faser zu decken. So werden allzu heftige Wasser,,stöße“ durch dies antagonistische Verhalten aufgefangen.

Besonders bedeutsam erscheint mir das antagonistische Verhalten da, wo das Bindegewebe als Membranbildner auftritt; die entgegengesetzte Quellbarkeit scheint mir eine Erklärungsmöglichkeit für die gerichtete Permeabilität von Membranen zu bieten (vgl. S. 273 u. 274).

Ähnlich wie für Wasser ist das Bindegewebe auch ein Speicherungsorgan für NaCl, vielleicht sogar auch für Ernährungsstoffwechselprodukte.

An dem Bindegewebe machen sich die Alterserscheinungen besonders deutlich bemerkbar. Aus dem wasserreichen, elastischen, leicht diffusiblen und nur diffus färbbaren Bindegewebe des Kindes entsteht das wasserarme, unelastische, feste, schwer diffusible und intensiv färbbare Bindegewebe des Greises; äußerlich erkennbar besonders an der Haut, die beim Jugendlichen zart und elastisch, beim alten Mann derb, verrunzelt und unelastisch ist.

Auch die Konstitution (asthenische, lymphatische) kommt in der unter- bzw. übernormalen Quellung des Bindegewebes zum Ausdruck.

Als Elastizitätsverminderung des Bindegewebes sieht Schade\*<sup>9)</sup>), Hämorrhoiden, Aneurysma (lokale Ausbuchtung der Aorta, häufig infolge Syphilis) und Varicen (Krampfadern) an.

Elastizitäts- und Quellungszustand kommen vor allem in dem Unterhautbindegewebe zum Ausdruck und werden häufig als „gutes“ oder „schlechtes“ Aussehen bezeichnet. Zahlenmäßig lassen sie sich durch das Schadesche Elastometer erfassen, welches feststellt, ob ein Gewebe vollkommen elastisch, also gesund ist oder nicht. Noch lange nach scheinbarer Heilung einer Nephritis und einer Erfrierung ließ sich vermittels dieses Instruments Elastizitätsverminderung nachweisen; ebenso kann diese unter Umständen als erstes Symptom einer Krankheit gedeutet werden. Eine schlaflose Nacht hatte bei einem Gesunden eine Elastizitätsabnahme der Haut um 15% zur Folge.

Am klarsten liegen die Verhältnisse bei den hygroskopischen Bewegungen mancher Pflanzenteile: Hülsen von Leguminosen rollen sich beim Öffnen schraubenförmig (je nach Alter langsamer oder rascher); Sporen von Schachtelhalm besitzen Elateren, Schleudern, die sich bei Trockenheit auf-

rollen und die Sporen fortschleudern. Diese Organe haben an den beiden Flächen Zellschichten von verschiedener Quellbarkeit und krümmen sich, rollen sich, analog wie eine Gelatinefolie, die man auf einer Seite behaucht (Seinbrinck, S. Rywosch).

Komplizierter sind bereits die folgenden Bewegungsarten.

### Das Reticulo-Endothel.

Als Reticuloendothel bezeichnet L. Aschoff die Gewebeschichten, welche sich als ein Filter vor die Gewebe lagern und sie vor dem Eindringen von Bakterien und zahlreichen anderen körperfremden Suspensionen (Tusche, kolloide Metalle, Fettemulsionen, kolloide saure Farbstoffe usw.) schützen. — Das Reticulargewebe ist besonders verbreitet in den drüsigen Organen wie Leber, Milz, Niere, Lunge, Knochenmark. Das Endothel kleidet die Gefäße bis in die feinsten Kapillaren aus. Von Möllendorff nimmt an, daß das Reticuloendothel identisch ist mit lockerem Bindegewebe.

Die Besonderheit dieses Gewebesystems beruht darin, daß es nach Aschoff ein „in dauernder Abnutzung und Wiedergeburt befindliches System“ ist, dem die größte Bedeutung beim Stoffwechsel, bei der Bildung von Immunkörpern, bei der Abwehr von Infektionen zugeschrieben werden muß. — Ähnlich den Phagozyten vermögen die Zellen des Reticuloendothels Bakterien in sich aufzunehmen und zu verdauen. Ja, manche Forscher rechnen sogar die Phagozyten des Blutes zu dem Reticuloendothel und nehmen an, daß jene nichts anderes als „Wanderzellen“ seien, die in das Blut abgestoßen sind.

Äußerlich unterscheidet sich das Reticuloendothel von anderem Gewebe dadurch, daß es kolloide saure und gewisse lipoidlösliche Farbstoffe speichert, intensiv von ihnen gefärbt wird und daß bei der Färbung körnchenartige Gebilde (Granula) im Protoplasma auftreten.

Mit Rücksicht darauf, daß das Reticuloendothel negativ geladene Suspensionen usw. aufnimmt, sowie negativ geladene kolloide Farbstoffionen adsorbiert (speichert) bzw. ausflockt (Granula), ist anzunehmen, daß es positive Ladung besitzt.

Ob außer der Gleichartigkeit der Funktion auch eine innere Gleichheit der Struktur in den verschiedenen Organen und bei den verschiedenen Tieren besteht, ist eine zur Zeit unbeantwortete Frage.

Über die Bedeutung des Reticuloendothels für die innere Therapie und über seine Vitalfärbung vgl. den IV. Teil.

### Die Mikroorganismen.

(Vgl. auch Kap. XIII Immunitätsreaktionen.)

Die Mikroorganismen, die Einzelligen, treten in Millionen kleinster Körnchen, Stäbchen, Fäden auf, die mehr oder minder dicht in ihrem Nährmedium verteilt sind. Sie bilden darin die disperse Phase und unterliegen als

solche den physikalischen Gesetzen, denen alle Suspensionen unterworfen sind. In ihrer Gesamtheit besitzen sie eine enorme Oberflächenentwicklung. Demzufolge muß sich bei ihnen die Oberflächenanziehung in besonderem Grade geltend machen. — Die meisten Bakterien verhalten sich wie eine Suspension, welche durch ein Schutzkolloid vor Ausflockung durch Neutralsalze geschützt ist; durch Kochen oder durch Agglutinin werden sie so verändert, daß aus der hydrophilen Suspension eine hydrophobe wird, die sich in physikalischer Hinsicht nicht wesentlich von einer Kaolin-aufschwemmung oder dgl. unterscheidet. Die elektrische Ladung ist die einer unorganischen Suspension, nämlich negativ; durch Agglutinin werden sie entladen<sup>1)</sup>. Aus ihren elektrotropischen Eigenschaften (Entfärbung von Fuchsin G. durch Überführung desselben in das farblose Carbinol s. S. 101) glauben Karczag\*) und Hajos auf den Grad der negativen Ladung schließen zu können. Sie unterscheiden 3 Gruppen; die geringste Ladung weisen demnach Tuberkel- und Milzbrandbazillen auf. — Spirochäten und Trypanosomen sollen nach Cernovodeanu\*) und Henri nach der Kathode wandern, doch bedarf diese Feststellung einer kritischen Nachprüfung. — Der von K. Koch untersuchte Bakteriophage besitzt positive Ladung. Über die Ladung von Hefen liegen Untersuchungen von Lüers\*<sup>2)</sup> vor. Danach besitzt Hefe bei intensiver Fortpflanzung (Sprossung) eine negative Ladung; allmählich aber erfolgt eine Umladung, die Hefezellen agglutinieren (der Brauer nennt es Bruchbildung) und zeigen eine deutlich positive Ladung. Daneben aber findet man stets mehr oder weniger negativ geladene Zellen (Staubhefen). In direktem Zusammenhang mit der negativen elektrischen Ladung steht die gute Färbbarkeit der Bakterien durch basische Farbstoffe, also durch das positiv geladene Farbion.

Als disperse Phase werden Mikroorganismen von Stoffen mit großer Oberflächenentwicklung stark adsorbiert. (Vgl. Abb. 77.) Darauf beruht ihre leichte Zurückhaltung in engporigen Filtern wie Chamberlandkerzen (unglasierte Porzellanerde), Berkefeldfiltern (Kieselgur), Asbest-, Watte- und Kohlefiltern. — Je größer die adsorbierende Oberfläche eines Pulvers, d. h. je feinkörniger, um so intensiver ist die Adsorption. Nähern sich jedoch die Dimensionen der Pulverkörner denen der Bakterien (3 bis 5  $\mu$ ), so treten andere Einflüsse in den Vordergrund (Bechhold\*<sup>15)</sup>). — Kuhn\*) hat auf der Adsorbierbarkeit eine Methode begründet, um pathogene Darmbakterien aus verdächtigem Stuhl anzureichern. Er schüttelt zu dem Zweck Stuhlaufschwemmung mit Bolus.

Es liegt eine größere Anzahl Untersuchungen vor, welche die Anreicherung und Trennung von Bakterien in der Grenzfläche zweier nicht mischbarer Flüssigkeiten zum Ziel haben, die also Grenzflächenspannungs- und Benetzungseigenschaften ausnutzen (Chloroform- oder Ligroin-

<sup>1)</sup> Vgl. auch Bechhold und Schlossberger: Die physikalisch-chemischen Grundlagen der mikrobiologischen Methoden in Kraus-Uhlenhuth, Handbuch d. mikrobiologischen Technik.

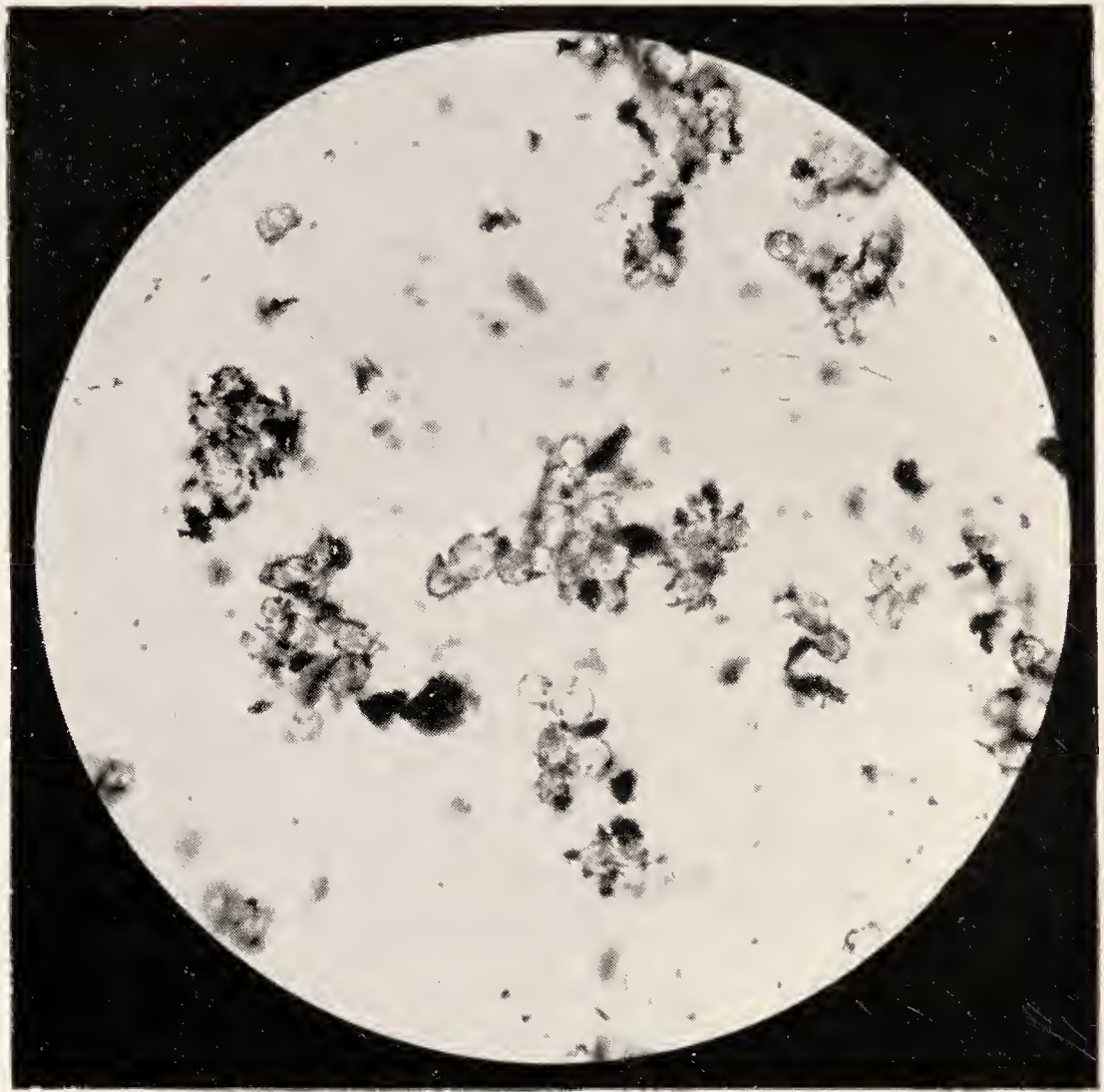


Abb. 77.  
Adsorption von Hefe an Kohle (nach Söhngen).

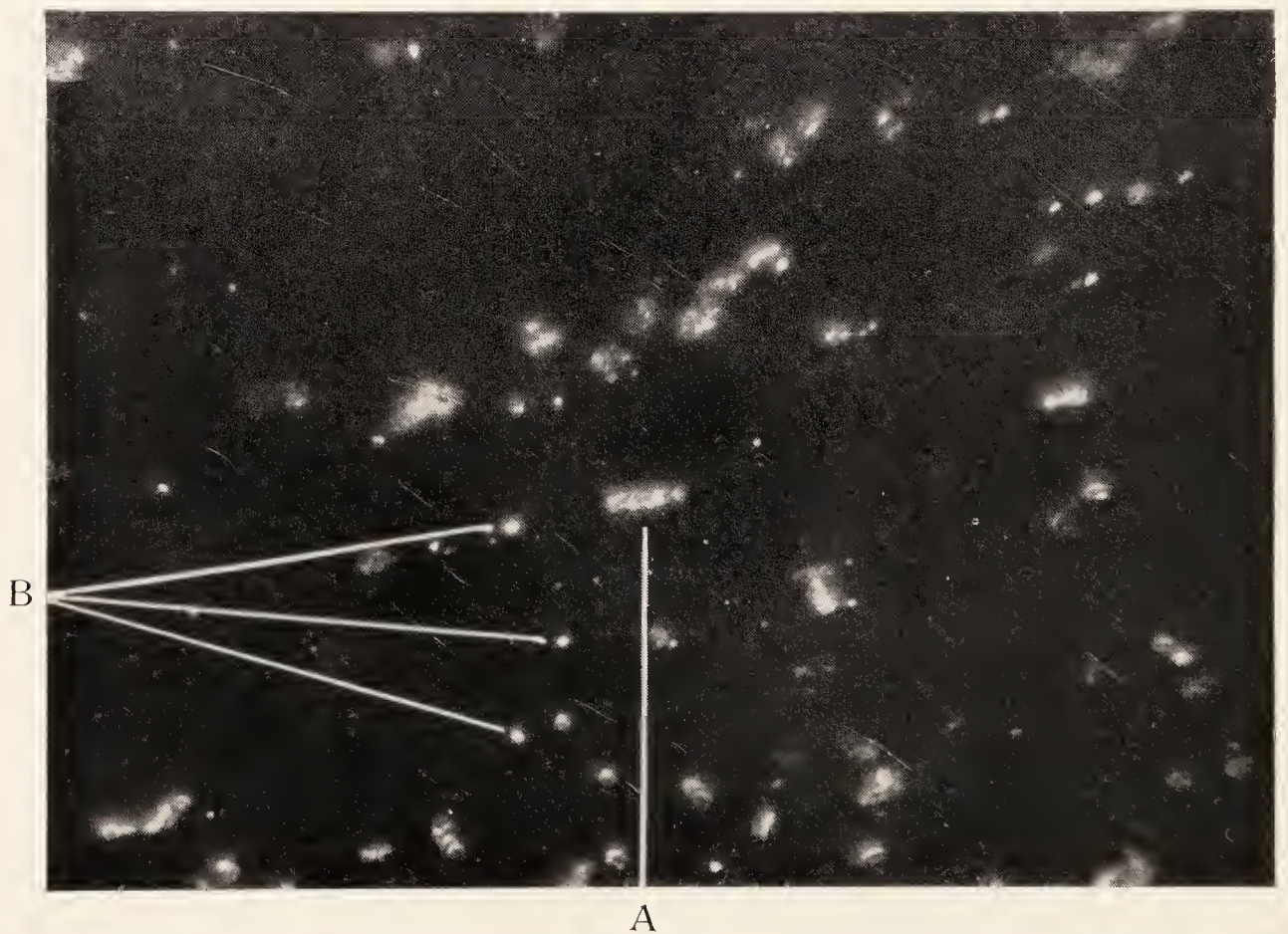


Abb. 78.  
Bacterium coli (A). — Korpuskeln aus dem Lysat des d'Hérelle-  
schen Bakteriophagen (B). — Die winzigen, nur schwach sichtbaren  
Pünktchen sind „Albumin-Molekularaggregate.“  
Präparat nach der Goldverstärkungsmethode Bechhold-Villa im  
Ultramikroskop.

ausschüttelung von Tuberkelbazillen aus dem Sputum-Antiformingemisch; Diphtheriebazillenanreicherung in der Grenzfläche Petroläther/Wasser nach Conradi). So interessant diese Versuche wissenschaftlich sind, so haben sie sich praktisch doch nicht bewährt, weil das Ergebnis durch die stets gleichzeitig gegenwärtigen Eiweißkörper getrübt wird.

Ähnliches gilt für die wissenschaftlich sehr interessante Methode Friedbergers, der Bakteriengemische in Filtrierpapier aufsteigen läßt; je weniger eine Bakterienart adhäriert, um so höher steigt sie (das negativ geladene Berlinerblauhydrosol steigt hoch in dem ebenfalls negativ geladenen Filtrierpapier, während das positiv geladene Eisenoxydhydrosol bereits unten adsorbiert wird). — Friedberger wollte auf diese Weise Typhusbazillen von *Bacterium coli* trennen. Putter fand bei der Anwendung dieser Methode auf gramnegative und grampositive Bakterien, daß erstere hochsteigen, während letztere in den untern Teilen des Filterpapiers durch Adhäsion festgehalten werden.

Außer den durch das Mikroskop ohne weiteres sichtbaren Mikroorganismen gibt es auch welche von solcher Kleinheit, daß sie bisher mikroskopisch nicht erkennbar waren und sich nur durch ihre pathogenen Eigenschaften bemerkbar machen. Man nennt sie deshalb ultravisibel. Zu ihnen gehören ca. 40 Krankheitserreger, darunter Pocken, Hundswut, Masern, Geflügelpest, Mosaikkrankheit des Tabaks. — Viele der ultravisiblen Virusarten werden von den üblichen Bakterienfiltern nicht zurückgehalten; man nennt diese deshalb auch filtrierbares Virus. Nun liegen Gründe vor anzunehmen, daß manche Mikroorganismen Entwicklungsformen besitzen, die ultravisibel und filtrierbar sind. — Schließlich hat man in dem d'Hérelleschen Bakteriophagen ein Gebilde kennengelernt, über dessen Natur (Lebewesen oder Ferment) die Ansichten heute noch geteilt sind. Der Bakteriophage wurde aus Darmbakterien gezüchtet; er läßt sich von Bakterien durch Filtration durch keimdichte Filter, die er passiert, trennen und hat die Eigenschaft Bakterien aufzulösen, zu „fressen“ (daher der Name Bakteriophage = Bakterienfresser). Er ist streng spezifisch, d. h. ein Koli-Bakteriophage löst nur Kolibazillen, ein Typhus-Bakteriophage nur Typhusbazillen usf. —

Über die Natur und die Dimensionen der subvisibeln Gebilde ist man heute noch vollkommen im Unklaren (vgl. dazu den geistvollen Aufsatz von R. Doerr\*<sup>1)</sup>). Ihr Studium ist dadurch ungemein erschwert, daß die technischen Methoden zu ihrer Untersuchung fehlen. Die Sichtbarkeitsgrenze des Mikroskops reicht bis etwa 500  $m\mu$ ; verwendet man Quarzsysteme und ultraviolettes Licht, so kann man bis zu ca. 200  $m\mu$  herunter gelangen.

Die Kolloidforschung hat nun außer der Ultramikroskopie zwei Methoden geliefert, welche bereits zu wichtigen Fortschritten beigetragen haben; es sind dies die Ultrafiltration und die Adsorption. Durch Filterkerzen ist es möglich, die Virusaufschwemmung frei von sichtbaren Bakterien zu erhalten. Um nun daraus den filtrierbaren Erreger anzureichern und quan-

titative Versuche vorzunehmen, kann man ihn auf dem Ultrafilter konzentrieren, wie es Betegh\*) mit Schweinepestvirus, von Prowazek und Giemsa mit Variola getan haben, oder man kann ihn an Kohle bzw. Bolus adsorbieren (Gins bei Pocken). Andriewsky\*) will durch Ultrafiltration nachgewiesen haben, daß das Hühnerpestvirus kleiner als die Hämoglobinemolekel (?) ist, eine Feststellung, die dringend der Nachprüfung bedarf.

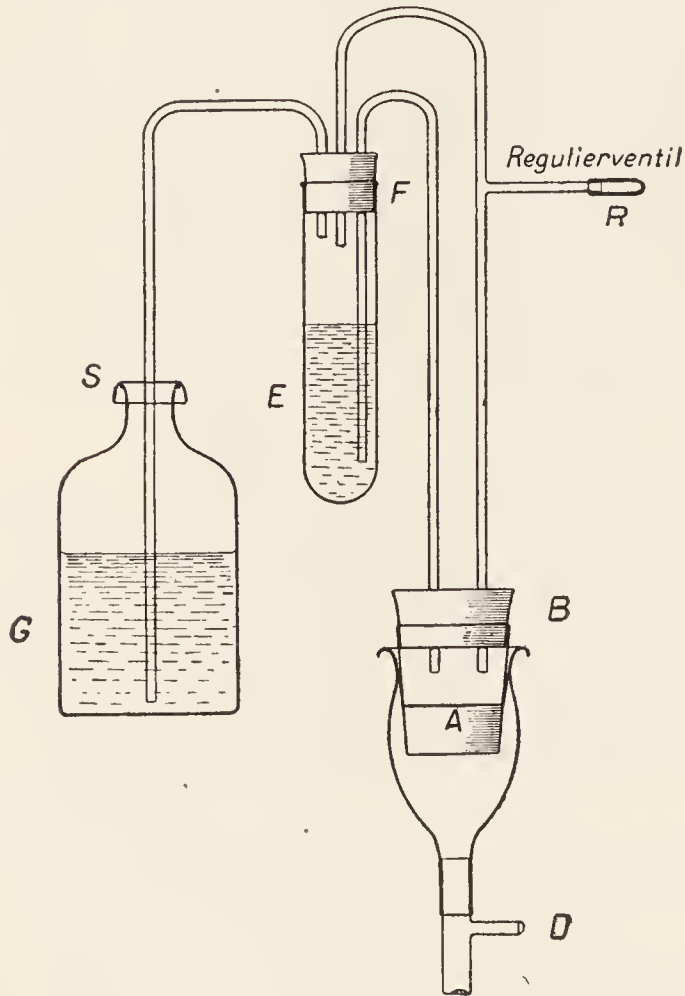


Abb. 79.

Automatischer Filtrierapparat nach Sierakowski. Zum kontinuierlichen, sterilen Auswaschen von subvisibeln Gebilden auf dem Ultrafilter. *A* Bechhold-Königscher Ultrafiltertiegel; *B* Gummipfropfen; *D* zur Saugflasche; *G* Vorratsgefäß für Wasser; *E* Behälter, aus dem das Wasser nach Einstellung durch Regulierventil *R* durch Röhre *F* nach *A* fließt.

Die Kolloidforschung scheint nun berufen, auf dem Gebiet der subvisibeln Mikroorganismen, welches die Brücke bildet zwischen der Welt der Lebewesen und der unorganisierten Materie, der Forschung wertvolle Dienste zu leisten. Zu diesem Zwecke brauchen wir Ultrafilter von genau dimensionierter Porenweite, um die subvisibeln Gebilde nach ihrer Größe zu sieben und von Eiweißkörpern u. dgl. zu trennen. Ferner benötigen wir Methoden, um diese separierten Gebilde im Ultramikroskop sichtbar zu machen. Für beide liegen bereits die Anfänge vor und ich darf verraten, daß diese Probleme z. Z. wichtigste Forschungsaufgabe des „Instituts für Kolloidforschung“ zu Frankfurt a. M. sind. Erste Erfolge liegen bereits vor, indem es Bechhold\*) mit seinen Mitarbeitern Leitner, Sierakowski und Villa gelang, das Lysat des d'Hérelleschen Bakteriophagen in 2 Fraktionen zu trennen und die eine davon sichtbar zu machen. Der phagierende Bestandteil ist sehr feindispers (Proteindimension) und dürfte fermentartigen Charakter haben. — Auch Albumin-Molekularaggregate von  $4\text{ m}\mu$  bis  $10\text{ m}\mu$  Durchmesser konnten im Ultramikroskop sichtbar gemacht werden. Behufs Sichtbarmachung trennen sie das Virus von grob dispersen Bestandteilen durch Filtration durch engporige Porzellanckerzen; dann trennen sie es durch Ultrafiltration von allen feiner dispersen Bestandteilen. Das separierte Virus oder sonstige Gebilde wird alsdann vergoldet, auf einem Objektträger verbrannt und das Goldskelett verstärkt, in der Art, wie der Photograph seine unterlichtete photographische Platte verstärkt. —

Die Entwicklung der Mikroorganismen ist im höchsten Grade ab-



hängig von ihrem Milieu. Bakterien, Hefen usw. bedürfen nicht nur ganz bestimmte Nährstoffe, sondern auch einer je nach der Art verschiedenen H-Ionenkonzentration. F. Boas\*<sup>1)</sup> hat umfassende Untersuchungen angestellt über den Einfluß der lyotropen Salzreihen auf Entwicklung und Leistung von Hefen und Pilzen. Die Ergebnisse lassen sich etwa wie folgt zusammenfassen: Niedere Konzentration quellungsfördernder Salze, die eine mäßige Erhöhung der Permeabilität bedingen, steigern die Leistung der gärenden Hefezelle. Sobald jedoch ein gewisses Optimum der Permeabilität überschritten wird, sind Leistung und Permeabilitätserhöhung gegenläufige Erscheinungen. — Auch die kolloide Natur des Mediums hat nach privaten Mitteilungen von Hata maßgebenden Einfluß auf das Wachstum. Hata konnte nach Versuchen von Takita zeigen, daß bei veränderter Oberflächenspannung des Nährmediums Typhus und Paratyphus B, Dysenterie und Koli ein Viertel bis ein Zehntel des Wachstums in gleicher Zeit aufweisen. Verändert man die Viskosität des Nährmediums, so zeigen die Bakterien andere Wachstumsformen. Die Viskosität spielt offenbar eine große Rolle für Ausbreitung und Lebensdauer der Keime.

Wiederholt ist beobachtet worden, daß die Entwicklung von Mikroorganismen durch Gegenwart von Suspensionen und Hydrogelen sehr begünstigt wird. So fand z. B. Krzemieniewski\*), daß eine Reinkultur von Azotobakter sich weit kräftiger entwickelt und mehr Stickstoff bindet, wenn dem Kulturmedium Erde oder Humus beigelegt wird, ähnlich wirken nach Kaserer\*) die kolloiden Silikate und Phosphate von Eisen und Aluminium. Nach Ross van Lennep\*) begünstigen Stückchen von Niere, Fleisch, Zellulose u. a. das Wachstum von anaëroben Bakterien, Hefe und *Bacterium coli*. — Wir sehen also, daß diese Mikroorganismen in ihrer natürlichen Umgebung offenbar bereits aus rein physikalischen Gründen weit günstigere Wachstumsbedingungen finden, als in künstlichen Nährflüssigkeiten. In einigen Fällen war es auch möglich, den Grund für diese Erscheinung festzustellen. So zeigten sowohl Söhngen\*<sup>1)</sup> als auch Ross van Lennep, daß Kohle und manche andere feste Stoffe das Entweichen der Kohlensäure begünstigen, die dem Wachstum von Hefe entgegenwirkt. — In anderen Fällen adsorbieren die Suspensionen bzw. Kolloide Sauerstoff (aërobe Bakterien), Stickstoff (*Azotobakter*) oder andere Nährbestandteile, die dann dem Wachstum an der Oberfläche der betreffenden Stoffe förderlich sind (Literatur bei Söhngen\*<sup>2)</sup>).

Umgekehrt kann aber auch das Wachstum von Mikroorganismen geschädigt werden dadurch, daß das Adsorbens das  $p_H$  der Nährflüssigkeit verändert. Dresel stellte fest, daß insbesondere Chlorsilberkieselsäure (Silargel), Kohle und Kieselsäuregel das normale  $p_H$  von 7,8 der Nährbouillon auf 6,2 (bei Silargel) und 6,6 bei den anderen Adsorbentien herabsetzte, so daß das Wachstum einer Reihe pathogener Mikroorganismen (*Cholera*, Typhus usw.) geschädigt wurde. Dies Ergebnis ist besonders für die Adsorptionstherapie (vgl. diese) bedeutungsvoll.

## Kapitel XVII.

### Die Bewegungen der Organismen.

#### Die Bewegungen niederer Organismen.

Die Freiheit des Willens ist noch ein philosophisches Problem. — Aber auch die Forschung über rein reflektorische Vorgänge und Handlungen höherer Organismen steht noch ganz im Stadium der Beobachtung und Messung. Jedenfalls ist es heute noch nicht möglich, den äußeren Reiz und die resultierende Handlung durch eine Reihe offensichtlicher physikalischer und chemischer Vorgänge zu verknüpfen.

Anders bei Bewegungen gewisser Pflanzenteile und bei den niedersten Organismen, besonders gewissen Amöben oder deren Verwandten, unseren Symbionten, den Leukozyten. Hier zeigen sich bereits Ansätze zu einer exakten Erklärung ihrer Bewegungen und Handlungen; Analogien müssen natürlich auch da häufig die Brücke bilden.

Gesetzmäßige Bewegungen von niederen Organismen und Pflanzenteilen auf gewisse Reize hin pflegt man als Tropismen zu bezeichnen. Man spricht von Heliotropismus, wenn gewisse Planktonorganismen dem Licht zuschwimmen oder eine Blume nach dem Licht zu wächst, man spricht von positivem Thermotropismus, wenn eine Wurzel in der Richtung eines Wärmereizes wächst, von negativem, wenn sie sich abwendet usf. — Jedes Ergebnis auf diesem Gebiet ist nicht nur für die Sache wertvoll; es dient auch dazu, dem Worte „Reiz“ einen Inhalt zu geben; denn „Reiz“ ist ein Ausdruck, der in der Biologie überall da angewandt wird, wo die tieferen Ursachen undurchsichtig sind.

Ungemein wertvolle Studien über Pflanzentropismen verdanken wir Th. Porodko\*). Er ließ auf wachsende Wurzeln einseitig Reize wirken und erzielte dadurch Krümmungen. Die Reize bestanden aus chemischen Stoffen, Wärmewirkungen und Verletzungen. Th. Porodko kommt zu dem Resultat, daß diese Tropismen durch Eiweißkoagulation in den betroffenen Zellen zu erklären sind. Alle die Stoffe und die Konzentrationen, welche Eiweiß aussalzen oder fällen, erwiesen sich als chemotrop wirksam. In bezug auf positiven und negativen Chemotropismus ließen sich die Salze der Alkalien und Erdalkalien in lyotrope Reihen ordnen, wie wir sie ähnlich bei der Fällung von Eiweiß und der Quellung von Gelatine, Fibrin usw. wiederholt getroffen haben. Stärker noch, und zwar stets negativ chemotrop, wirken die Schwermetallsalze.

Auch die Bewegungen, welche sich als eine Generalwirkung erweisen, boten der exakten Forschung Anhaltspunkte.

Zwischen Elektroden wandern Bakterien, Spermatozoen, Hefezellen, rote und weiße Blutkörperchen zur Anode, sind also negativ geladen, Amöben zur Kathode, sind demnach positiv geladen. Während nun organische Suspensionen und Kolloide entweder zur Anode, oder einige wenige (z. B. Eisen-

oxydhydrosol, Aluminiumoxydhydrosol) zur Kathode wandern, besitzen die hydrophilen organischen Kolloide, wie elektrolytfreies Eiweiß, Gelatine, keine Wanderungsrichtung im isoelektrischen Gebiet; sie nehmen diese erst durch Zusatz von Elektrolyten an. OH-Ionen bewirken anodische, H-Ionen kathodische Wanderung. — Da die erwähnten Organismen ihrer Natur nach und als Ganzes aufgefaßt zu den hydrophilen organischen Kolloiden gehören, so müssen wir annehmen, daß ihre Ladung nur durch die ihnen anhaftenden Ionen bedingt ist. Nun wandert z. B. Albumin mit einem Gehalt bis zu 0,01 normal  $\text{NaHCO}_3$  noch anodisch. Es kann uns deshalb nicht wundernehmen, daß auch die Mehrzahl von Mikroorganen und Mikroorganismen negativ geladen sind. Das Problem reduziert sich auf die Frage der Ladung von genuinem Eiweiß und Lipoiden bei Gegenwart von Elektrolyten.

Auffallend ist die positive Ladung von Amöben, die noch eingehender zu prüfen wäre. Stoffe, welche Bakterien oder Blutkörperchen agglutinieren, entladen dieselben, so daß sie keine gerichtete Wanderung zwischen Elektroden aufweisen (Bechhold\*<sup>2</sup>), M. Neisser\*) und U. Friedemann).

Gewisse individuelle Bewegungen niederer Organismen und der Leukozyten ist man heute geneigt, in Anlehnung an G. Berthold\*), auf eine einfache Formel zu bringen, nämlich auf Änderungen in der Oberflächenspannung<sup>1</sup>). Ein flüssiges oder halbflüssiges Gebilde, welches lediglich unter dem Einfluß der Oberflächenspannung steht, nimmt Kugelform an, z. B. Öl in einer Mischung von Alkohol und Wasser. Bringt man jedoch einen solchen Tropfen zwischen zwei andere Phasen, so tritt eine Formänderung und damit eine Bewegung ein. Ein Tropfen Öl auf die Wasseroberfläche gebracht, breitet sich aus; jede Benetzung bedingt eine Vergrößerung der Oberfläche, eine Ausbreitung an dem benetzten Körper (vgl. S. 18). An einem Gebilde kann auch lokal eine Veränderung der Oberflächenspannung und damit eine Bewegung auftreten, z. B. durch elektrische Ladung, chemische Reaktionen u. dgl. So kann das Gebilde im großen ganzen seine Kugelform bewahren, an einer einzelnen Stelle aber seine Oberfläche vergrößern, sich abplatteln, Arme ausbreiten, pulsieren, kurz, Bewegungen ausführen, die rein physikalisch-chemisch erklärbar sind. — Man sieht die Lebenserscheinungen der Amöben und der Leukozyten, welche sich vor allem durch Plasmabewegungen dokumentieren, als Veränderungen der Oberflächenspannung an. Plasmateile (Pseudopodien) treten weit heraus, und der übrige Teil des Körpers schiebt sich ihnen nach; so kommen Fortbewegungen zustande. Oder die Pseudopodien umschließen einen Fremdkörper, ein Stärkekörnchen, ein Bakterium od. dgl. und ziehen es in die Amöbe, den Leukozyten hinein: Nahrungsaufnahme.

Allerdings sind die Leukozyten im kolloidfreien Medium unbeweglich; erst bei Zusatz auch körperfremder Kolloide, wie z. B. Gummi arabicum,

<sup>1</sup>) Literatur bei L. Rhumbler, Zur Theorie der Oberflächenkräfte der Amöben: Ztschr. f. wiss. Zoologie 83.

Gelatine, Dextrin oder Eieralbumin wird ihre Oberflächenspannung so weit herabgesetzt, daß sie wieder ihre Beweglichkeit erlangen. — Im normalen, kolloidarmen Liquor cerebrospinalis sind die Leukozyten ebenfalls unbeweglich; erst im eiweißreichen pathologischen Liquor sind die Leukozyten in lebhafter Bewegung.

Das Wandern einer Amöbe kann man nach L. Rhumbler mit einem Chloroformtropfen täuschend in folgender Weise nachahmen: Man überzieht eine Petrischale mit einer alkoholischen Schellacklösung, läßt den Überschuß der Lösung abträufeln und wartet einige Minuten, bis die Schellackschicht oberflächlich getrocknet ist. Dann gießt man ausgekochtes Wasser in die Schale und bringt mit einer Pipette ein Tröpfchen Chloroform auf die Schellackschicht. Als bald beginnt der Tropfen seine charakteristische Wanderung, besonders wenn man ihm einen Anstoß mit einem Glasfaden gibt, den man zwischen Chloroform und Schellackschicht schiebt. Der Vorgang erklärt sich folgendermaßen: Zwischen Chloroform, Wasser und der feuchten Schellackunterlage besteht eine bedeutende Oberflächenspannung; nun beginnen Chloroform und Schellack sich an irgendeiner Stelle zu benetzen, die Oberflächenspannung des Chloroforms wird an dieser Stelle herabgesetzt, und es sucht sich auszubreiten. Dadurch schiebt sich der Chloroformtropfen unter einer der Amöbe analogen Abplattung des vorwandernden Randes vor. Der dünne Schellackbelag wird von dem über ihn hinfließenden Chloroform gelöst, so daß der vom Tropfen durchlaufene Weg hinterwärts „wie aus der Schellackschicht herausgeschnitten erscheint“. Noch täuschender sei die Ähnlichkeit in der Bewegung, wenn man nicht eine ganz mit Schellack überzogene Fläche nimmt, sondern dem Tropfen den Weg durch eine feine Schellacklinie vorschreibt, und indem man die Bewegung verlangsamt durch Zusatz von Kanadabalsam oder Knochenöl zum Chloroform. — Je nach den Zusammengungen von Chloroform, Tropfengröße, Dicke der Schellackschicht, Stärke von deren Austrocknung lassen sich die Bewegungen der verschiedensten Amöbenarten imitieren. — Setzt man einen Chloroformtropfen auf einen Schellackfleck, der sich nach verschiedenen Richtungen verzweigt, so erhält man die Nachahmung eines Ausbrechens von Pseudopodien. — Die Nahrungsaufnahme (Aufnahme von Oszillarienfäden durch *Amoeba verrucosa*) kann nach L. Rhumbler imitiert werden, indem man mit einem in Wasser befindlichen Chloroformtropfen einen Schellackfaden in Berührung bringt. Der Tropfen zieht den Schellackfaden vollkommen in sich hinein und rollt ihn dabei auf.

Zuweilen werden kleinere Amöben von größeren verfolgt, erstere wechseln ihre Richtung, ändern ihre Geschwindigkeit, die Verfolgerin bleibt auf der Fährte, erfaßt ihre Beute, diese entzieht sich ihr, und die Jagd geht weiter. Alle diese Vorgänge will L. Rhumbler ohne Hinzuziehung einer Sinneswahrnehmung und zweckmäßig gerichteter Bewegungen durch Hinterlassung einer Kriechspur seitens der verfolgten Amöbe erklären, ähnlich wie der Chloroformtropfen der vorgezeichneten Schellackspur folgt.

So ähnlich die Bewegungen und so einleuchtend auch das Erklärungsprinzip durch wechselnde Oberflächenspannung sind, so muß man sich doch vor allem fragen, wodurch denn bei der Amöbe, dem Leukozyten die Oberflächenspannungen verändert werden. Denn in den Materialien, deren Grenzflächen sich berühren, und dem weiteren physikalischen Vorgang (Lösung des Schellacks) versagt doch die Analogie vollkommen. Man nahm an, daß sich an den Bewegungsstellen Stoffe bilden und wieder verschwinden, die die Oberflächenspannung herabsetzen (z. B. Seifenalbuminate L. Michaelis). — Irgendeine sichere Beweisführung war bisher nicht möglich, doch möchte ich hier auf eine Hypothese von L. Hirschfeld\*) eingehen, die für bestimmte Fälle vieles für sich hat: Wir wissen, daß eine elektrische Ladung die Oberflächenspannung herabsetzt, und es fragt sich nun; ob es denkbar ist, daß an irgendeiner Stelle eines Protoplastklümpchens eine elektrische Ladung auftaucht. Wir betrachten hier den Fall, daß sich ein Bakterium einer Amöbe nähert, diese streckt ein Pseudopodium aus, umfließt das Bakterium und zieht es in sich hinein. — Die Amöben sind positiv geladen, die Bakterien negativ, werden also eine Anziehung auf die Oberfläche der benachbarten Stelle der Amöbe ausüben und zur Aussendung von Pseudopodien Veranlassung geben. Ist das Bakterium umschlossen, so tritt Ausgleich der Ladung ein, die Oberflächenspannung erhöht sich, das Pseudopodium mit dem Bakterium wird eingezogen. Die positive Ladung der Amöbe schreibt L. Hirschfeld der Ausscheidung von  $\text{CO}_2$  zu. Wird der Stoffwechsel der Amöbe geschädigt, die Bildung von  $\text{CO}_2$  herabgesetzt, so nimmt auch die Beweglichkeit der Amöbe ab. Was für Amöben gilt, kann für solche Spezialfälle auf die Phagozytose übertragen werden. Gerade die Erscheinungen bei den Amöben hatten E. Metschnikoff zu seinen grundlegenden Arbeiten über die Phagozyten, Freßzellen, geführt. Als solche bezeichnet er jene weißen Blutkörperchen, Leukozyten, welche sich auf die in die Blutbahn eindringenden Mikroorganismen stürzen, sie in sich aufnehmen und verdauen. Sie sind die Schutzmannschaft im Organismus und nach Metschnikoff eine der wichtigsten Waffen im Kampfe mit den Krankheitserregern. —

L. Hirschfeld stützt sich in seiner Theorie auf die Angaben von H. Bechhold\*<sup>1</sup>), wonach Milchsäure (also H-Ionen) die Freßlust von Leukozyten erhöht, während Laugen (also OH-Ionen) wirkungslos sind. Wir gelangen hiermit in eines der wichtigsten, von der Kolloidforschung noch wenig berührtes Gebiet: zur Chemotaxis. Und doch dürfte die experimentelle Prüfung unter modernen Gesichtspunkten höchst aussichtsreich sein.

1884 wurden E. Stahl und de Bary einerseits, W. Pfeffer andererseits fast gleichzeitig auf das Wesen der Chemotaxis aufmerksam. Sie machten ihre Studien an niederen Einzellern, an Plasmodien von Myxomyzeten (Schleimpilzen), Bakterien, Flagellaten, Volvocineen, Schwärmosporen von Algen, Samenfäden von Farnen, Moosen usw. — Das Wesen der Chemotaxis besteht darin, daß jene Einzeller von gewissen Stoffen angezogen (positive Chemotaxis), von anderen abgestoßen (negative Chemotaxis)

werden, auch gibt es Substanzen, die sie unberührt lassen. Bringt man in ein sehr schmales, an einem Ende zugeschmolzenes Glasröhrchen z. B. Rohrzuckerlösung und führt das offene Ende in einen Tropfen mit Moossamenfäden, so wandern diese in die Röhre, sie werden vom Rohrzucker angelockt. — Auch zwischen Eiern und Spermatozoen, insbesondere der Wassertiere, müssen wir solche chemotaktischen Beziehungen voraussetzen: die in das Wasser ergossenen Spermatozoen werden von den Eiern angezogen. — Die Kenntnis von den chemotaktischen Wirkungen auf die Leukozyten der höheren Tiere verdanken wir C. A. Pikelharing, und vor allem Th. Leber, der in seinem klassischen Werke: „Die Entstehung der Entzündung“ eine Fülle von Versuchen beschreibt, in denen er die verschiedensten Substanzen in das Auge des Kaninchens einführt. Ihm folgen in gleicher Richtung, aber offenbar unabhängig, Massart und J. Bordet.

Wenn wir in der folgenden Tabelle eine Reihe von Substanzen mit chemotaktischer Wirkung (nach A. Gabritschesky) wiedergeben, so hat dies vor allem den Zweck, zu zeigen, wie schwer es ist, das Wesen der Chemotaxis aus einem Prinzip zu erklären.

mit negativer Chemotaxis	Stoffe ohne Chemotaxis	mit positiver Chemotaxis
10 %ige K- u. Na-Salze	destilliertes Wasser	1 % Papayotin (für Kaninchen)
1—10 %iges Glyzerin	Karminpulver	Lebende, sowie ab- getötete Kulturen vom
Galle	0,1—1 %ige K- u. Na-Salze	Bacillus pyocyaneus
10 %iger Alkohol	Karbolsäure	„ prodigiosus
Chloroform in wässer. Lösung	1 % Antipyrin	„ anthracis
0,5 % Chininlösung	1 % Phloridzin	„ typhi
0,1—10 % Milchsäure	1 % Papayotin (für den Frosch)	„ des Schweine- rotlaufs
Jequirity	1 % Glykogen	(alle untersuchten Bak- terien mit Ausnahme
Sterile Kultur des Bazillus der Hühner- cholera	1 % Pepton	der Bazillen der Hühnercholera).
	Bouillon, Humor aqueus, Blut	

Aus dieser Tabelle geht schon hervor, daß ein Stoff für gewisse Leukozyten neutral, für andere positiv chemotaktisch sein kann (Papayotin), daß das chemotaktische Verhalten mit der Konzentration sich ändern kann.

Wie verhält sich das alles zu der Theorie der Oberflächenspannungsveränderung? Manche Angaben sprechen direkt dafür:

Gleich die erste Beobachtung von E. Stahl am Plasmodium von *Aethalium septicum*, der Gerberlohe, macht den unmittelbaren Eindruck einer Oberflächenerscheinung: führte er einem solchen Plasmodium, das an der Innenwand eines Glases haftete, von unten her reines Wasser zu, so breitete es sich gleichmäßig aus, fügte er Gerbsäure zu, so wanderte es abwärts, bei Zuführung von  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ %iger Zuckerlösung aber wanderte es aufwärts. Gerade der Einfluß der Gerbsäure, die die Oberfläche des Protoplasmaschleimes gerbt, und die Ausbreitung auf reinem Wasser weisen auf Oberflächenkräfte hin. Auch die Angabe von Ranvier, wonach Leukozyten sich um so mehr ausbreiten, je größer die Oberflächenentwicklung des betr. Körpers ist (besser an rauhen als an glatten Flächen; besonders an Holundermark), sprechen dafür. Für den Einfluß der Oberflächenspannung sprechen auch Untersuchungen von C. Häbler. Danach hatten Salzlösungen von verschiedenem osmotischen Druck,  $p_H$ -Änderungen keinen Einfluß auf die Chemotaxis von Leukozyten, wohl aber oberflächenaktive organische Substanzen, insbesondere Salze der Fettsäuren. Andererseits erkennen wir aus allem bisher Gesagten, daß die Theorie, welche die Verminderung der Oberflächenspannung auf elektrische Ladung zurückführt, für die Erklärung aller Erscheinungen nicht hinreichen wird. Die intensive positiv-chemotaktische Wirkung ist nicht nur den Bakterien, sondern auch den aus ihnen gewonnenen Extrakten und Proteinen eigen. — Diejenigen chemotaktischen Versuche, welche im Organismus höherer Tiere (Auge, Pleura usw.) vorgenommen sind, dürften zu einer physikalisch-chemischen Erklärung nicht heranzuziehen sein, denn hier überdecken sich zwei Faktoren: Die Substanz selbst kann chemotaktisch wirken; sie kann aber auch selbst unwirksam sein, jedoch das nächstliegende Gewebe nekrotisieren, das dann chemotaktisch ist und eine Wirkung der untersuchten Substanz vortäuscht.

Damit gelangen wir zu der Phagozytose. Wie bereits aus den Darlegungen auf S. 325 hervorgeht, sind hier mehrere Teilvorgänge zu unterscheiden: zunächst die chemotaktische Bewegung zu dem aufzunehmenden Objekt (Bazillus, Kohlekörnchen). Dieses muß dann an dem Leukozyten adhären und schließlich von ihm umschlossen und eventuell verdaut werden. R. Höber\*) und T. Kanai nehmen an, daß die Phase der Adhäsion bedingt werde durch eine Entladung der Leukozyten und der adhärenen Bakterien bzw. Kohleteilchen (also eine Art Koagulation). Diese Entladung werde verursacht durch Adsorption von Blutglobulinen, welche in dem entzündeten Gewebe, ebenso wie in einem Organismus, der einer Infektionskrankheit unterlag, bedeutend vermehrt sind. Sie finden für ihre Annahme eine Stütze in den Untersuchungen von H. J. Hamburger\*) und Hekma, die zeigten, daß Ca-Ionen die Phagozytose anregen. Höber\*) und Kanai erklären dies damit, daß  $Ca^{++}$  die Adsorption der Eiweißkörper steigere, also die Entladung begünstige. Dem widerspricht jedoch, daß man dann vom Barium- und Strontiumion analoge Wirkungen erwarten dürfte, was nicht der Fall ist.

Spuren von Substanzen, welche fettlösend sind (Chloroform, Benzin, Jodoform u. a.), bewirken eine Erhöhung der Phagozytose (H. J. Hamburger\*), J. de Haan und F. Bubanovic), so daß man an eine Lockerung der lipoiden Plasmagrenzschicht denken kann.

Besonders merkwürdig ist die durch G. Denys und Leclef, Wright und seine Schüler, Neufeld u. a. studierte Feststellung, daß Leukozyten erst durch die Gegenwart von Serum zur Phagozytose bestimmter Bakterien befähigt werden, daß die Intensität der Phagozytose einerseits abhängig ist von der Virulenz der Bakterien, andererseits von gewissen Eigenschaften des Serums, die in engem Zusammenhange mit denen stehen, welche die Immunität bedingen. — Dies würde durch die von Höber\*) und Kanai aufgestellte Theorie, wonach Globulinvermehrung die erste Phase der Phagozytose begünstigt, eine Erklärung finden. Auch die Beobachtung von H. Bechhold\*<sup>5</sup>), wonach Eiereiweiß und Albumosen keine Phagozytose einzuleiten vermögen, spricht dafür.

Wie für die Chemotaxis, so werden auch für die Phagozytose unter Einfluß der Opsonine — so nennt man jene hypothetischen Reizstoffe im Serum, welche die Freßlust der Leukozyten steigern — erst umfangreiche quantitative Versuche ein für den Kolloidforscher brauchbares Material abgeben, auf Grund dessen er eine physikalisch-chemische Theorie wird aufstellen können. Während z. B. Chinin als ein Stoff gilt, welcher die Phagozytose hemmt, konnten M. Neisser\*) und Guerrini zeigen, daß es in minimalen Dosen die Freßlust der Leukozyten steigert.

Zum Schluß sei noch betont, daß die Oberflächenspannung der Leukozyten gegen das umgebende Medium (Serum) eine sehr niedere sein muß. Auf S. 17 haben wir ersehen, welche Kräfte dazu gehören, um solch kleine Körper (Leukozyten haben durchschnittlich einen Durchmesser von 6—8  $\mu$ ) zu deformieren. Wenn wir berücksichtigen, welche Oberflächenveränderungen ein Leukozyt nicht nur bei der Phagozytose erleiden kann, sondern uns auch der enormen Deformation erinnern, die er erfährt, wenn er ein Gewebe durchwandert, dann sind wir zu der Annahme einer ganz niederen Oberflächenspannung gezwungen, viel niedriger als sie z. B. den roten Blutkörperchen eigen ist.

### Die Bewegungen höherer Organismen.

Die Bewegungen höherer Organismen werden von den Nerven regiert, von den Muskeln ausgeführt. Beim heutigen Stand unserer Kenntnisse und im Rahmen unseres Buches können wir uns nur mit der Frage beschäftigen: auf Grund welcher physikalischen und chemischen Vorgänge kommt eine Muskelkontraktion zustande?

Wir werden zu dem Zweck zunächst den Muskel als kolloides System betrachten und dann versuchen, eine Vorstellung zu gewinnen, wie eine Kontraktion möglich ist.



### Der Muskel als kolloides System.

Die Muskeln machen beim höheren Säugetier rund 43% des gesamten Körpers aus. — Da sie zudem von allen Organen die größte Quellungsbreite besitzen (vgl. S. 247), so sind sie neben ihren funktionellen Eigenschaften von besonderer Wichtigkeit als Wasserdepot.

Der quergestreifte Muskel (vgl. Abb. 71) besteht aus Bündeln von Fibrillen, langgestreckten Fasern, die von einer bindegewebigen Hülle umgeben sind. Jede Fibrille, d. h. jedes kleinste Fäserchen, ist von einer Membran, dem Sarkolemm, umgeben und von einer flüssigen Substanz, dem Sarkoplasma, umspült. Die einzelnen Fibrillen besitzen eine Schichtung senkrecht zur Fibrillenachse. Die Schichten erscheinen mikroskopisch als abwechselnde dunkle und helle Zonen; während letztere isotrop sind, erweisen sich die dunklen Streifen als doppelbrechend, anisotrop (s. Abb. 80, S. 341).

Die Fibrillen weisen im Röntgendiagramm kristallinische Struktur auf und die Kristallite sind spiralig angeordnet. — Dies beobachtet man jedoch nur, wenn der Muskel stark gedehnt ist (Herzog\*<sup>1</sup>) und Jancke), ähnlich dem gedehnten Kautschuk. Der tote kontrahierte Muskel weist ein stark verwischtes Diagramm auf. — Diese Erscheinung spricht dafür, daß bei der Dehnung die Kristallite entquellen und eine geordnete Richtung erhalten, während sie bei der Kontraktion quellen und wieder in ihre alte Unordnung zurückkehren.

Man glaubte früher, die Quellungsverhältnisse des Muskels, die anfangs hauptsächlich am Froschmuskel studiert wurden, allein durch die osmotischen Verhältnisse erklären zu können, aber quantitative Versuche zeigten, daß so kein befriedigendes Verständnis zu erlangen ist. Wären osmotische Verhältnisse allein maßgebend, so müßte in isotonischen Lösungen der Muskel seinen Wassergehalt bewahren, in hypertonen einschrumpfen, in hypotonen quellen. Dies ist aber keineswegs allgemein der Fall; es zeigte sich vielmehr ein wesentlicher Unterschied zwischen Elektrolyten und Nichteurolyten. Während Neutralsalze die Quellung durch Säure und Alkali bedeutend herabsetzen, fehlt diese Eigenschaft den Nichteurolyten (Rohrzucker, Äthylalkohol, Methylalkohol, Harnstoff, Glyzerin). Auch die Annahme einer Lipoidmembran erklärte die Vorgänge nicht, denn z. B. Rohrzucker ist in Lipoiden ebensowenig löslich wie die meisten Neutralsalze.

Schon 1901 kam A. Durig auf Grund seiner Untersuchungen an ganzen Fröschen, für deren Wasseraufnahme und -abgabe hauptsächlich die Muskeln in Betracht kommen, zu dem Schluß, daß die Gesetze, welche für osmotische Vorgänge in Frage zu ziehen sind, versagen. —

Bereits Engelmann (1878) hatte darauf hingewiesen, daß gespannte Gelatinestreifen, Fibrinfäden, Darmsaiten und tote Bindegewebsfasern sich bei der Quellung verkürzen, so wie lebende Muskelfibrillen. Diesen Gebilden ist gemeinsam, daß sie einachsige-doppelbrechend (optisch anisotrop) sind und mit der Quellung ihre Anisotropie vermindern. Durch die wachsende Erkenntnis von der Bedeutung der Kolloidforschung gewann die „Quellungs-

theorie des Muskels“, insbesondere durch die Forschungen von Martin H. Fischer und v. Fürth das Übergewicht über alle früheren Erklärungen.

M. H. Fischer deduzierte folgendermaßen:

In Säuren und Alkalien quellen Muskeln stärker als in Wasser, und zwar in Salzsäure, Salpetersäure > Essigsäure > Schwefelsäure. Die maximale Wassermenge, die ein Muskel unter diesen Umständen aufzunehmen vermag, beträgt 246% des ursprünglichen Muskelgewichts oder das 13fache der trockenen Muskelsubstanz. Er besitzt also immerhin eine geringere Quellungs-fähigkeit als Gelatine, die das 15—50fache, oder gar als Fibrin, das das 30—40fache seines Trockengewichts an Lösung aufzunehmen vermag.

Die Wasseraufnahme und -abgabe des Muskels ist ein reversibler Prozeß, doch betonte M. H. Fischer, daß innerhalb der Versuchszeiten keine vollkommene Reversibilität beobachtet wurde, daß „eine jede Zustandsänderung eine bleibende Veränderung“ hinterlasse!

Salze setzen die Quellung des Muskels in Säuren und Alkalien herab in ähnlicher, jedoch nicht ganz so übersichtlicher Weise wie bei Fibrin und Gelatine.

In einer 0,7%igen NaCl-Lösung behält nach M. H. Fischer der herausgeschnittene Muskel nicht deshalb seine Form, weil innerhalb der Zelle und außerhalb gleicher osmotischer Druck herrscht, sondern weil die Konzentration der NaCl-Lösung gerade hinreicht, um die Wirkung der im ausgeschnittenen Muskel gebildeten Säure zu unterdrücken. Wir müssen hier übrigens wiederholt darauf hinweisen, daß Isotonie nicht auf gleichen osmotischen Druck schließen läßt, wenn in einem Medium Kolloide zugegen sind.

Gegen die M. H. Fischerschen Versuche wurde der Einwand erhoben, der tote Muskel besitze allerdings keine halbdurchlässige Membran, seine Quellung folge ähnlichen Gesetzen wie Fibrin usw. Beim lebenden oder überlebenden Muskel existiere jedoch Halbdurchlässigkeit; deshalb seien die Ergebnisse von M. H. Fischer nicht auf den lebenden Muskel übertragbar. — Auch bestehen gewisse Unstimmigkeiten gegenüber manchen Nichtelektrolyten: so quillt z. B. der tote Muskel nicht in isotonischen Zuckerlösungen, was mit der Fischerschen Annahme unvereinbar ist.

Die Studien von E. B. Meigs\*) haben nun Licht in diese Unstimmigkeiten gebracht; sie ergaben einen wesentlichen Unterschied zwischen glatter und quergestreifter Muskulatur. Der glatte Muskel ist dem Willen nicht unterworfen, er findet sich an den automatisch wirkenden Organen (Darm, Harnblase, Augapfel u. a.); besonders verbreitet ist er bei den niederen Tieren. Seine Kontraktion erfolgt viel träger als beim quergestreiften Muskel. E. B. Meigs\*<sup>1</sup>) kommt zu dem Schluß, daß der glatte Muskel nicht von einer halbdurchlässigen Membran umgeben ist, daß somit osmotische Verhältnisse keine Rolle spielen, daß er sich vielmehr gegen Elektrolyte in bezug auf Volumveränderung wie irgendein hydrophiles Kolloid, Fibrin oder Gelatine, verhält. Hingegen besteht nach W. Heymann\*) keine Beziehung zwischen dem Kontraktionsvermögen und dem Schwellungszustand des glatten Muskels.

Ganz anders der quergestreifte Muskel.

E. B. Meigs\*<sup>2)</sup> hat die zeitliche Gewichtszunahme von frischen Muskeln in Wasser und Salzlösungen studiert und schloß daraus, daß sie das Resultat zweier Vorgänge sei. Zunächst werde vom frischen (noch erregbaren) Muskel auf osmotischem Wege Wasser seitens des Sarkoplasmas aufgenommen; indem dann der Muskel abstirbt, bilde sich Milchsäure, die halbdurchlässige Membran der Fibrillen (das Sarkolemm) wird durchlässig, und nun quellen die Fibrillen auf Kosten der Sarkoplasmaflüssigkeit und verkürzen sich dabei; dies kommt in der Totenstarre zum Ausdruck (O. von Fürth\*<sup>2)</sup> und Lenk).

Weitere Anhäufung von Milchsäure führt dann zu einer Verflüssigung der Eiweißkörper: Lösung der Totenstarre (H. Winterstein\*<sup>3)</sup>, H. Weber\*<sup>3)</sup>).

Durch künstliche Ermüdung (z. B. Elektrisierung eines ausgeschnittenen Froschmuskels) kann man die Säurebildung und damit die Quellung des Muskels in verdünnter Kochsalzlösung sehr beschleunigen (C. Schwarz\*<sup>3)</sup>). Auch ist es bekannt, daß nach hoher Muskelanstrengung (langen Märschen, Krämpfen, Hetzjagden) die Totenstarre rascher eintritt, als bei dem Tod des ausgeruhten Organismus.

Nach Lösung der Totenstarre verhält sich auch der quergestreifte Muskel ähnlich wie ein hydrophiles Kolloid, dessen Quellung und Entquellung nicht durch halbdurchlässige Membranen gehindert werden.

Eine weitere Studie von E. B. Meigs\*<sup>3)</sup> beschäftigt sich mit der Natur der halbdurchlässigen Membran bei der Fibrille. Sie macht es wahrscheinlich, daß diese aus Kalzium- und Magnesiumphosphat besteht. Zelloidmembranen, die mit Magnesium- und Kalziumphosphat imprägniert waren, erwiesen sich als undurchlässig für Salze, Zucker und Aminosäuren, waren etwas durchlässig für Chlornatrium; Glyzerin und Harnstoff, leicht durchlässig für Äthylalkohol. Für Chlorkalium waren sie auch ziemlich durchlässig, was ebenfalls zutreffend ist. — Die Annahme einer halbdurchlässigen Schicht von Kalziumphosphat würde zwei Tatsachen gut erklären: 1. die Aufhebung der Halbdurchlässigkeit des Muskels nach dem Tod (da die sich anhäufende Milchsäure die Membran lösen würde), und 2. die Bedeutung des Kalziums für die Aufrechterhaltung der Semipermeabilität im lebenden Muskel; denn in einer kalkfreien neutralen Lösung geht auch die Kalziumphosphatschicht langsam in Lösung.

Eine eigenartige Beobachtung haben H. W. Fischer\*<sup>3)</sup> und P. Jensen über das Wasser im Muskel gemacht. Sie brachten den Gastrocnemius von Fröschen in enge Glasröhrchen, kühlten diese in einem Gemisch von Äther und fester Kohlensäure auf  $-76^{\circ}$  ab und verfolgten die Abkühlungskurve mit einem nadelförmigen Thermolement. Der Vorgang bei einem Muskel mittlerer Größe ist etwa der: Binnen 3—4 Minuten tritt eine ganz geringe Unterkühlung ein, binnen weiteren 8—10 Minuten gefriert das Wasser im Muskel, dann tritt die weitere Abkühlung ein. Dieser Teil der Kurve ist nun charakteristisch für die Wasserbindung. Er müßte steiler abfallen,

als die der damit verglichenen Menge Wasser bzw. physiologischer Salzlösung; fällt er weniger steil ab, so ist das ein Zeichen, daß in dem kolloiden Gebilde ein Vorgang verläuft, der Wärme liefert<sup>1)</sup>. Bei den H. W. Fischer- und P. Jensenschen Versuchen zeigte sich nun, daß man zwei Arten von Wasserbindungen im gefrierenden Muskel zu unterscheiden hat: „Nach oder bei der Abtötung durch das Gefrieren verläuft ein Vorgang, durch den Wasser in eine nicht näher bekannte Bindung eintritt, aus der es erst bei tieferen Temperaturen wieder frei wird“, und zwar wächst die Menge des im Muskel gebundenen Wassers mit dem Grade der Zerstörung (einmal, zweimal gefroren, auf 100° erhitzt, zerkocht). Also auch hier sehen wir wieder zwei Formen der Wasserbindung.

Interessant sind nun die Beziehungen zwischen der Abkühlung und dem Gefriertod des Muskels. Der Grad der „Lebendigkeit“ wurde an der Hubhöhe des Muskels durch Reizung gemessen. Hierbei zeigte sich, daß eine Abkühlung des Muskels bis zum Gefrieren, ja ein teilweises Ausfrieren des Wassers nichts schadet, wird er aber um weitere 1,5° abgekühlt, so ist er tot. Die Grenze zwischen Leben und Tod des Muskels liegen also nur 1,5° auseinander.

Aber auch weit geringere Kälteeinwirkungen können bereits von Änderungen im Kolloidzustand des Muskels gefolgt werden. Der Muskelrheumatismus ist nach H. Schade \*<sup>11 u. 12)</sup> als eine Veränderung in Richtung einer Gelbildung anzusehen. Eine solche erkrankte Muskelpartie zeigt verminderte Elastizität und erhöhte Härte, die sich auch nach dem Tod, ja noch bei Eintritt der Totenstarre nachweisen läßt. Ähnliche Erscheinungen wie bei der „Erkältungsgelose“ beobachtet man auch nach einer Muskelanstrengung. Beide Arten von Gelosen erfahren eine günstige Beeinflussung durch Massage. Dies entspricht durchaus der kolloiden Auffassung des Phänomens, wonach Materialien, die infolge Strukturbildung unelastisch geworden sind, durch mechanische Bearbeitung ihre ursprüngliche Elastizität wieder erlangen (Metalle, Kautschuk; vgl. auch die Strukturveränderung von Gelatine durch Schütteln nach Nagorny \*)). — Ferner sei hier auf die interessanten röntgenographischen Untersuchungen von J. R. Katz aufmerksam gemacht: während Kautschuk in ungedehntem Zustand das Röntgenbild eines amorphen Stoffes zeigt, tritt bei Dehnung im Röntgenbild eine Struktur auf, eine geordnete Lagerung von Mizellen.

Der normale Quellungszustand des Muskels ist bedingt durch einen normalen Gehalt an Elektrolyten. Dieser kann zwar für die verschiedenen Tierklassen außerordentlich verschieden sein; so enthält z. B. nach J. Katz die gestreifte Muskelfaser des Hundes 3,5mal so viel K, die des Hechts mehr als 14mal so viel K wie Na. — Für die einzelne Spezies scheint er jedoch bei gleichem Alter konstant zu sein.

Auffallend ist der stets hohe Kaliumgehalt des Muskels, der eng mit seiner Funktionsfähigkeit verknüpft ist. — Für eine normale Quellung er-

<sup>1)</sup> Die mathematische Begründung ist in der Originalarbeit nachzusehen.

scheinen weit weniger die Isotonie der umgebenden Lösung, als ein bestimmter Elektrolytgehalt von Bedeutung. Dies ergibt sich aus Versuchen von E. M. Widmark\*), wonach bereits 10 Millimol  $\text{CaCl}_2$  in der umgebenden Lösung einen Gewichtsverlust von 36% (der geöffneten Muskelfaser) bedingen.

Der lebende und überlebende Muskel besitzt ziemlich vollkommene Elastizität, die sich in ähnlicher Weise wie bei unorganisierten Stoffen (Gummi, Metalle) feststellen läßt. Die Dehnungskurve weicht jedoch erheblich von der unorganisierten Stoffe ab; ihre Erklärung ist noch sehr umstritten. Mit zunehmendem Alter nimmt die Dehnbarkeit und Zerreißfestigkeit ab. Die Zerreißfestigkeit des jugendlichen, mittelalterlichen und Greisenmuskels verhält sich wie 7 : 3 : 2.

### Die Muskelfunktion.

Die Muskelfunktion hat den Zweck, das Skelett, die Stützorgane zu bewegen. Dies erreicht der Muskel durch Kontraktion, d. h. durch Verkürzung unter Vermehrung des Querdurchmessers, und Erschlaffung. — Die Dauerverkürzung des überlebenden, ermüdeten Muskels ist bedingt durch Bildung von Säuren, insbesondere Milchsäure während der Muskelarbeit. Hierdurch erfolgt eine Quellung.

Die Ursache der schnell erfolgenden natürlichen Verkürzung ist heute noch umstritten; von mancher Seite (Embden und Parnass) wird dafür die Ammoniakbildung verantwortlich gemacht.

In dem Maße als die Säure abwandert, erfolgt Entquellung, Erschlaffung des Muskels. Ist die Säureproduktion eine übermäßige, so kann der Prozeß irreversibel werden, die Proteine koagulieren, es tritt Starre ein.

Die Ursache der Kontraktion pflegt man mit dem nichtssagenden Worte „Reiz“ zu bezeichnen. Durch einen thermischen, mechanischen, elektrischen oder chemischen „Reiz“ wird im Muskel (oder dem Nerven) eine Erregung ausgelöst, die sich in einer Muskelverkürzung auswirkt.

Schon lange hat man erkannt, daß die Erregung mit elektrischen Erscheinungen verknüpft ist. Bei der Tätigkeit, also der Kontraktion des Muskels, treten elektrische Ströme auf (Aktionsströme); und zwar verhält sich die erregte Stelle des Muskels negativ gegen den ruhenden Faserrest. Das gleiche gilt für Nerven, an denen kein äußeres Zeichen der Erregung wahrnehmbar ist.

Verbindet man an einem ausgeschnittenen Muskel eine verletzte Stelle mit einer unverletzten Stelle des Mantels durch einen Draht, in den ein Galvanometer eingeschaltet ist, so erweist sich der Querschnitt als negativ, die Mantelfläche als positiv. Dieselbe elektrische Erscheinung ist beim ruhenden Nerv zu beobachten. Man bezeichnet sie als Ruhestrom oder mit H. Hermann als Demarkationsstrom (Demarkationsfläche nennt Hermann die Grenze zwischen der verletzten, abgestorbenen und der unverletzten lebenden Substanz). Offenbar verdanken Aktionsstrom und Ruhestrom ihre Entstehung der gleichen Ursache. Im Muskel wie im Nerv ver-

hält sich eine erregte oder in irgendeiner Weise beschädigte Stelle negativ elektrisch gegen jede andere Stelle, die zur Zeit in Ruhe bzw. unversehrt ist.

Aus der großen Zahl von Theorien, welche Erregung und Muskelkontraktion zu erklären suchen<sup>1)</sup> entsprechend dem jeweiligen Stand der Forschung, seien diejenigen dargestellt, welche in Verbindung mit der Kolloidforschung das heute plausibelste Bild des Vorganges zeichnen.

Die Ursache der Erregung sieht man in Ionenverschiebungen der Elektrolyte des Organismus. Wo Elektrolytlösungen von verschiedener Konzentration oder verschiedener Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen aneinandergrenzen, besteht eine Potentialdifferenz, d. h. treten elektromotorische Kräfte auf. Die Entstehung solcher Potentialdifferenzen ist besonders im kolloiden Medium des Organismus begünstigt; durch Stoffwechselfvorgänge in der Zelle werden Elektrolyte frei, es entstehen also an der Grenzfläche der Zelle nach außen (Zellmembran) Konzentrationsunterschiede von Ionen verschiedener Wanderungsgeschwindigkeit. Membranen besitzen ungleichmäßige Durchlässigkeit für verschiedene Ionen, adsorbieren auch manche Ionen stärker, andere nicht (vgl. S. 61 u. ff.). — Bethe\*<sup>1)</sup>, der sich dabei auf die Ergebnisse von Bethe\*) und Toropoff (vgl. S. 88) stützt, sieht die Ursache der Erregung insbesondere in der Erhöhung der H-Ionenkonzentration auf der Seite, von welcher die Bewegung ausgeht. — Er nimmt an, daß durch mechanische, osmotische sowie elektrische Reize eine solche mit Veränderung der H-Ionenkonzentration verknüpfte Elektrolytbewegung durch die Plasmagrenzschicht des Muskels, der Nerven usw. erfolgt; auch für chemische Reize macht er sie plausibel. — Die Kurven der Neutralitätsstörung durch Stromstöße an eiweißartigen Membranen und an einem lebenden Protoplasten (Stengelzellen von *Tradescantia myrtifolia*, die einen säureempfindlichen Farbstoff enthalten) zeigten eine weitgehende Übereinstimmung. Ebenso die von Gildemeister und Weiß gefundenen Kurven der Reizung von Nerven durch Stromstöße und den Einfluß von Veränderung der Elektrolytkonzentration auf die Erregbarkeit von Nerven und Muskeln (Urano).

Nun nimmt F. Hoerber\*<sup>17)</sup> an, daß die normale Zelle, gleichgültig ob tierische oder pflanzliche, ob einzeln oder im Gewebeverband, undurchlässig ist für irgendwelche kristalloiden Stoffe, wie Zucker, Salze, Aminosäuren o. dgl. — Erst bei der Erregung durch Reize irgendwelcher Art gibt die Zelle ihre Permeabilität vorübergehend auf. Dieser Vorgang ist jedoch reversibel: hört der Reiz auf, so ist die Zellgrenzfläche wieder impermeabel.

Den isoelektrischen Punkt der Phasengrenze Muskelzelle/Milieu hat F. Haffner\*) bei einem  $p_H = ca. 4,8$  festgestellt.

Die Ursache der Durchlässigkeitsänderung sei in der Quellung und Entquellung der Mizellen zu suchen, welche die Grenzschicht bilden. Die Quellung und Entquellung hat wieder ihre Ursache

<sup>1)</sup> Eine vorzügliche Zusammenfassung gibt v. Fürth (Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehungen zu den Problemen der Kontraktion und Starre) in den Erg. d. Physiol., 17. Jahrg.

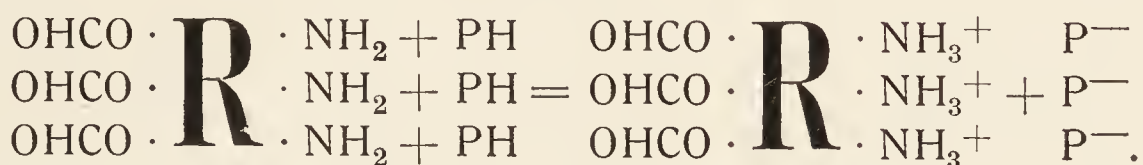
in der Änderung der Elektrolyt- bzw. H-Ionenkonzentration, welche mit der Erregung verknüpft ist.

Prüfen wir nun, wie die während der Muskelaktion auftretenden Potentialdifferenzen nach Richtung und Größe sich erklären lassen. Elektrische Potentialdifferenzen entstehen, wie gesagt, an jeder Grenze zwischen Elektrolyt und reinem oder elektrolytärmerem Lösungsmittel. Nehmen wir den einfachsten Fall, daß eine Säure, z. B.  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , an reines Wasser grenzt, dann wird das am leichtesten von allen bewegliche positive H-Ion vorausschieben und das Wasser + laden, während die Säure durch das langsamere negative  $\text{PO}_4$ -Ion — geladen wird. Dies trifft auch für den Muskel zu, an dessen erregter oder verletzter Stelle Phosphorsäure auftritt.

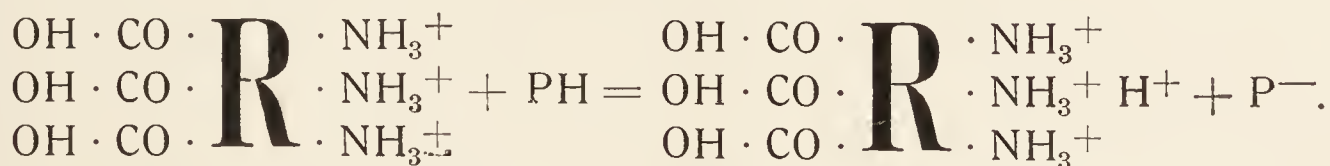
Die elektromotorischen Kräfte, welche bei einer Kette aus Säure und Wasser oder einem kristalloiden Elektrolyten erhalten werden, sind jedoch weit geringer, als wir sie am Muskel beobachten.

Zur Erklärung der hohen elektrischen Spannungen, die wir am Muskel oder gar am elektrischen Organ des Zitterrochens wahrnehmen, zieht Wo. Pauli\*<sup>7)</sup> die kolloiden Eigenschaften der Eiweißionen heran.

Eiweiß besitzt den Gesamthabitus einer Aminosäure mit vielen  $\text{NH}_2$ - und  $\text{COOH}$ -Gruppen. Wir wollen die Möglichkeit für das Auftreten elektromotorischer Kräfte an folgendem Schema erläutern, wobei R den Eiweißkern, P den Phosphorsäurekern darstellen.



Das schwer bewegliche kolloide Säure-Eiweißion wird sich somit an der Grenze eines neutralen Mediums + laden. Grenzt es an ein saures Medium, so wird es seine + Ladung erhöhen, während das saure Gebiet noch stärker negativ wird, wie folgendes Schema zeigt:



Denn das H-Ion ist noch schneller als das P-Ion. Pauli stützt also seine Annahme auf die großen Unterschiede in der Ionenbeweglichkeit. Messungen von Ketten aus Säure und Säureeiweiß ergaben Potentiale, die vollkommen für die Erklärung der Aktionsströme hinreichen.

Das Auftreten solcher Diffusionspotentiale im Muskel wäre aber nicht möglich, wenn die Fibrille nicht sehr salzarm, das Sarkoplasma salzreich wären. Denn sowohl die flüssigen wie die fibrillären Bestandteile des Muskels enthalten Eiweiß (vgl. auch die Arbeiten von Bottazzi\*<sup>3)</sup> und seinen Schülern); eine Kette Säureeiweiß/Säure/Säureeiweiß ist stromlos. — Durch den Salzgehalt wird die elektrolytische Dissoziation des Säureeiweißes im Sarkoplasma herabgesetzt und der Strom wiederhergestellt. Schaltet

man solche Ketten hintereinander, so kann man sehr hohe elektrische Spannungen erhalten.

Diese Ergebnisse stimmen gut mit der Tatsache, daß die normalen Eigenschaften des Muskels bedingt sind von einem ganz bestimmten Quellungs- und Elektrolytgehalt.

Legt man Froschmuskeln in eine isotonische Lösung von Rohrzucker oder einem anderen Nichtelektrolyten (Mannit, Asparagin usw.), so verlieren sie ihre Erregbarkeit (z. B. auf Induktionsströme), behalten jedoch ihr Volumen bei, quellen also nicht wie in destilliertem Wasser, in dem ebenfalls die Erregbarkeit aufgehoben wird. Durch Na-Ionen bereits (0,07% NaCl) wird die Kontraktionsfähigkeit wiederhergestellt (C. E. Overton\*<sup>2</sup>), ebenso durch Li-Ionen; jedoch durch K-Ionen überhaupt nicht. Auch in isotonischen Kalium- und Rubidiumsätzen wird die Erregbarkeit aufgehoben. Ordnet man die Anionen und Kationen nach dem Grade, in dem sie die Erregbarkeit aufheben, so finden wir lyotrope Reihen, ähnlich jenen, welche wir für die Aussalzung von Kolloiden kennengelernt haben (vgl. S. 93), und zwar erwiesen sich nach R. Hoerber\*<sup>9</sup>), C. E. Overton\*<sup>2</sup>) und Schwarz\*)

lähmend:  $K > Rb > Cs > Na, Li$

lähmend:  $Tartrat, SO_4 > Acetat > Cl > Br, NO_3 > J > SCN.$

Durch Kalzium wird die Erregbarkeit herabgesetzt.

Dies gilt für die gestreifte Muskulatur; glatte Muskulatur zeigt ein ganz anderes Verhalten. Sie ist resistent gegen K<sup>+</sup>. Während aber gestreifte Muskeln in ihrer Erregbarkeit recht unempfindlich gegen Mg<sup>++</sup> und gegen Kalziummangel sind, verhalten sich hier die glatten Muskeln entgegengesetzt (R. Hoerber\*<sup>19</sup>)).

Besonders einleuchtend für die „Kolloidtheorie“ der Muskel-erregbarkeit erscheint mir folgender Versuch F. Hoebers\*<sup>16</sup>): er hängt einen Froschmuskel in Ringerlösung und fügt steigende Mengen eines Lanthansalzes (dreiwertig) zu; dadurch verliert der Muskel allmählich seine Erregbarkeit und die negative Ladung des Muskels wird vermindert. Wäscht man nach Eintritt der Lähmung die Lanthan-Ionen aus, so erholt sich der Muskel, der durch kleine und große Lanthandosens gelähmt war; aus der Lähmung durch mittlere Lanthandosens erholt er sich nicht mehr: die Muskelkolloide sind durch das Lanthan im isoelektrischen Punkt irreversibel ausgeflockt.

Taucht man einen unversehrten Froschmuskel in eine isotonische Neutralsalzlösung und verbindet die so behandelte Stelle mit einer anderen Stelle des Muskels durch einen Draht, so erhält man einen Ruhestrom, dessen Stärke und Richtung von der Natur des Neutralsalzes abhängt. Ordnet man die Anionen und Kationen nach ihrer Wirkung auf diesen Ruhestrom (vgl. R. Hoerber\*) und Waldenberg), so erhält man analoge Reihen wie oben. Da wir nun früher sahen, daß die Aussalzung von Eiweiß, die Quellung und Entquellung von Gelatine und Fibrin (d. h. die Ionisierung) in analogen lyotropen Reihen stattfinden, so zieht R. Hoerber den Schluß, daß „die nor-



male Erregbarkeit der Muskeln an einen bestimmten Quellungszustand ihrer Plasmakolloide gebunden ist; vermehrte Lösung oder Auflockerung derselben führt Unerregbarkeit herbei“.

R. Hoerber betont mit Recht, daß für derartige Fragen der physiologischen Funktion nur solche Einflüsse in Betracht kommen, die reversibel sind. Stoffe, die eine mehr oder minder irreversible Kolloidfällung bewirken, wie z. B. die Schwermetallsalze oder eine sonstige irreversible Änderung durch aromatische Anionen, verdienen hier keine Berücksichtigung.

Die Muskelregung und ihre Beziehung zum Zustand der Organkolloide ist nicht alleinstehend. Beispiele anderer Organfunktionen wurden von F. R. Lillie\*<sup>1</sup>) (Zilienbewegung der Larve eines Meeresanneliden) und von R. Hoerber\*<sup>8</sup>) (Bewegung des Flimmerepithels beim Frosch) studiert.

Die erwähnten Zilienbewegungen hören bei Zusatz verschiedener Salze auf, und zwar schädigen hier unter den Alkalisalzen am meisten die Li-Salze.—Bei der Hämolyse und der Verminderung der Flimmerbewegung zeigt die Anionenreihe eine entgegengesetzte Folge wie bei der Herabsetzung der Muskelregbarkeit, d. h. Quellung der Blutkörperchen und des Muskels werden in entgegengesetztem Sinne beeinflußt.

Auch die bekannten Hämolytika, wie Saponin, Solanin, taurocholsaures, glykocholsaures und ölsaures Natrium, setzen die Erregbarkeit des Muskels irreversibel herab, sie schädigen offenbar die lipide Plasmagrenzschicht (R. Hoerber\*<sup>11</sup>)).

Umstehende Tabelle (teils nach R. Hoerber) gibt einen Überblick über die Wirkung verschiedener Alkalisalze und parallel dazu über die Aus Salzbarkeit von hydrophilen Kolloiden durch jene Salze.

Hieran schließt sich die Frage: Welche kolloidchemischen Änderungen treten im Gefolge der Erregung auf und bewirken die Formänderung des Muskels?

Aus den Untersuchungen von G. Jappelli und D'Errico sowie von G. Buglia wissen wir, daß der Muskel bei der Kontraktion (Ermüdung) Wasser aufnimmt. Bereits Th. W. Engelmann (1873) hat angenommen, daß bei der Kontraktion aus der isotropen, wasserreichen Schicht der quergestreiften Muskelfibrille Wasser in die anisotrope, wasserarme Schicht übertritt, daß diese quillt. Nach dieser Theorie ist dies bedingt durch Übertritt von Säure aus dem Sarkoplasma, wo sich Milchsäure und Phosphorsäure bei der Erregung bilden. Aus Blut und Lymphe fließt Wasser nach, so daß am Schluß der Kontraktion der ganze Muskel wasserreicher ist. Die Flüssigkeitsverschiebungen innerhalb der Fibrille müssen wir uns nach v. Fürth derart vorstellen, daß die ultramikroskopischen, doppelbrechenden Stäbchen der anisotropen Schicht, welche nach Münch spiralig angeordnet ist, beim Quellen nur nach der Seite ausweichen können. Dies bedingt eine Verdickung der Muskelfaser in der Quer-, eine Verkürzung in der Längsrichtung: Kontraktion (vgl. Abb. 80). — Verschwindet die Milchsäure im lebenden Muskel (O. Meyerhof\*<sup>2</sup>)), so kehrt sich der Prozeß um und der Muskel erschlafft

Wirkung	Kationen	Anionen
Herabsetzung der Muskeleerregbarkeit . . . Erzeugung eines Ruhestroms am Muskel Lähmung der Zilienbewegung (an Arenicolalarven) . . . . . Verminderung der Flimmerbewegung (Flimmerepithel vom Frosch) . . . . . Herabsetzung der Erregbarkeit v. Nerven Begünstigung der Hämolyse . . . . .	K > Rb > Cs > Na, Li K > Rb > Cs > Na > Li K < Rb < Cs < Na < Li K < Rb < Na < Cs < Li K > Rb > Cs > Li > Na K > Rb > Cs > Na, Li	SCN < J < Br, NO <sub>3</sub> < Cl < Acetat < SO <sub>4</sub> J, NO <sub>3</sub> < Br < Cl < SO <sub>4</sub> SCN > J > Br, NO <sub>3</sub> , SO <sub>4</sub> > Cl, Acetat J, Br > NO <sub>3</sub> > Cl, SO <sub>4</sub> . J > NO <sub>3</sub> , Br > Cl > SO <sub>4</sub>
Eiweißfällung in neutraler Lösung . . . „ „ saurer „ . . . . . Fällung von Globulin . . . . . „ „ Myogen . . . . . Quellung von Gelatine . . . . . Fällung von Lezithin . . . . .	K > Rb > Na > Cs > Li Cs < Rb < K < Na < Li K < Rb < Li < Cs < Na	J < Br, NO <sub>3</sub> < Cl < SO <sub>4</sub> SCN > J > Br > NO <sub>3</sub> > Cl > Acetat Br < NO <sub>3</sub> < Cl < Acetat < SO <sub>4</sub> SCN > NO <sub>3</sub> , Cl > SO <sub>4</sub> J > Br > NO <sub>3</sub> > Cl > Acetat > SO <sub>4</sub> J < SCN < Br, NO <sub>3</sub> < Cl < Acetat < SO <sub>3</sub> .

wieder. — Wir dürfen allerdings nicht verschweigen, daß gegen diese Vorstellung von Quagliariello\*<sup>3)</sup> ein gewichtiger Einwand erhoben worden ist. Er stellte nämlich fest, daß der Muskel und seine Einzelbestandteile bei  $\text{pH} = 5$  ein Minimum der Quellung aufweisen. Da der frische Muskel ein  $\text{pH} = 7$  habe, so könne die Milchsäurebildung nur eine Entquellung, nicht aber eine Quellung bedingen.

Wie geringfügig die Änderungen der H-Ionenkonzentration ist, durch welche die Muskelfunktion bedingt ist, ergibt sich aus Versuchen von H. Pechstein\*), die er im Saft frisch herausgeschnittener Muskeln vornahm. Bei völliger Ruhe fand er  $3,7 \cdot 10^{-8}$ , bei völliger Erschöpfung  $1,4 \cdot 10^{-7}$ ;



Abb. 80 a.

Isolierte Fibrille  
*i* isotrope, *a* anisotrope  
Substanz, *z* Zwischen-  
scheibe

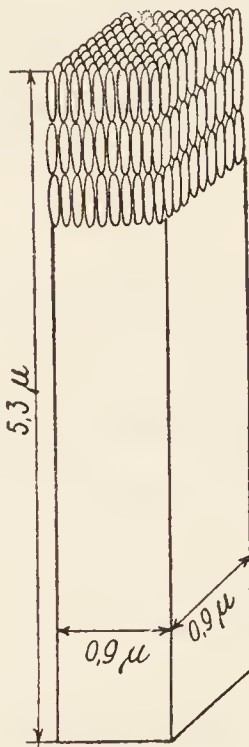


Abb. 80 b.

Schema eines anisotropen  
Muskelstäbchens in der Er-  
schlaffung

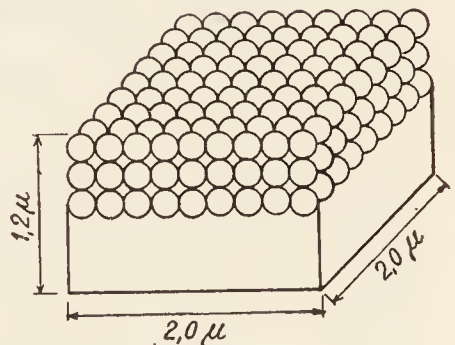


Abb. 80 c.

Schema der Kontraktion  
des anisotropen Muskel-  
stäbchens

(nach O. v. Fürth).

das entspricht dem Übergang einer Lösung, die weniger alkalisch ist, als  $n/1\,000\,000\text{NaOH}$  zu einer solchen, die weniger sauer ist als  $n/1\,000\,000\text{HCl}$ .

Ein Modell für die Muskelkontraktion läßt sich nach Strietmann\*) und M. H. Fischer aus Katgut konstruieren, wobei die Katgutfäden die anisotrope Substanz veranschaulichen, während das Sarkoplasma durch Wasser, Säure, Salzlösungen ersetzt wird.

Die Leistungsfähigkeit des Muskels hängt wesentlich von seinem Wassergehalt ab (vgl. dazu J. Demoor\*) und Philippson) und kann durch extreme Entquellung beeinflußt werden. Eine solche kann man durch Einführung konzentrierter Salzlösungen, Glycerin, sowie durch zahlreiche Gifte (besonders Veratrin) erzielen (vgl. Santesson\*) und Gregor\*). Der Muskel nimmt dann eine verkürzte Lage an, ähnlich, wie wenn er durch tetanische Arbeit stark ermüdet wäre.

Ebenso kann durch unzweckmäßige Ernährung, die eine hohe Quellung zur Folge hat, die Funktionsfähigkeit des Muskels herabgesetzt werden. Eine solche Quellung erzielte Tsuboi bei Kaninchen, die lediglich mit Kartoffeln gefüttert wurden; der Wassergehalt ihrer Muskeln war 2—7% höher als normal. Kartoffeln sind besonders kalireich, und es liegt nahe, an die Quellung zu denken, welche auch bei Gelatine und Fibrin durch Kalisalze bedingt wird, ferner an den Einfluß des K-Ions auf die Herabsetzung der Muskeleerregbarkeit, welche R. Hoerber aufgedeckt hat.

Die modernen Gymnastikbestrebungen, soweit sie sich auf eine Elastischerhaltung des Körpers beziehen, finden in der Kolloidforschung ihre volle Stütze. Ein Gel wird unelastisch, brüchig, wenn es ruht, wenn es keinen mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt wird (Gelatinegallerte, Kautschuk); Dispersitätsvergrößerungen in ungeeigneten Richtungen sind dafür die Ursache.

## Kapitel XVIII.

### **Blut. Atmung. Kreislauf und seine Störungen.**

(Vgl. auch Kap. XVI betr. Wasserverteilung im Organismus.)

Das **Blut** besteht aus einer Flüssigkeit, dem Plasma, und den geformten Elementen, den Blutkörperchen.

#### **Das Plasma.**

Einige Zeit, nachdem das Blut den Organismus verlassen hat, gerinnt es von selbst. Es trennt sich in zwei Bestandteile: in eine gelbliche Flüssigkeit, das Serum, und den gallertartigen Blutkuchen, das Fibrin, welches die Blutkörperchen gefangen hält und bei der Gerinnung eine Entquellung erfährt. — Schlägt oder schüttelt man das Blut, nachdem es die Ader verlassen hat, mit rauhen Oberflächen (Holzspänen, Stahlspänen), so gerinnt das Blut sogleich; die Blutkörperchen verbleiben im Serum, während sich das Fibrin als irresoluble Fasermasse ausscheidet, die man durch Waschen mit Wasser von den noch anhaftenden Blutbestandteilen trennen kann. — Dem Vorgang der Blutgerinnung haben die besten Forscher ihre Aufmerksamkeit gewidmet. Das Fibrin befindet sich im Blut als gelöstes Fibrinogen (vgl. S. 179); normalerweise hat dies die Eigenschaft, von verdünnten Salzlösungen und Serum koaguliert zu werden; es muß also im Blut innerhalb der Gefäße etwas existieren, das diese Gerinnung hindert. Die Gerinnung tritt normalerweise nur dann ein, wenn das Blut das geschlossene Gefäßsystem verläßt und mit einer anderen Grenzfläche, die es benetzt, in Berührung kommt. Wird Blut unter Öl oder Vaseline aufgefangen, so bleibt es viele Stunden flüssig; es kann mit einem eingefetteten Glasstab geschlagen werden, ohne zu gerinnen. Dies ist auch der Grund, warum auf frische, blutende Wunden kein Salbenverband

kommen darf: die Wunde würde nicht aufhören zu bluten. — In paraffinierten Gefäßen aufgefangenes Blut kann auch zentrifugiert und so ein Plasma gewonnen werden, das unter den geschilderten Kautelen flüssig bleibt. Bringt man in solches Plasma einen Glasstab, der benetzt wird, so gerinnt es.

Diese Erscheinung ist nicht ohne Analogie. Kohlschütter\*<sup>1)</sup> fand, daß man Silbersol herstellen könne durch Reduktion von Silberoxyd mittels Wasserstoff. Der Versuch gelingt jedoch gut nur in Gefäßen aus gewöhnlichem Glas, wobei sich nebenher auch metallisches Silber an der Gefäßwand absetzt. In paraffinierten Gefäßen findet weder eine Ablagerung von metallischem Silber noch überhaupt eine Reduktion zu Silber statt.

H. Iscovesco ist der Ansicht, daß die elektrische Ladung der Gefäßwand für die Fibringerinnung eine wichtige Rolle spiele; sie sei im Leben eine andere als im Tod und bei pathologischen Zuständen. Wenn Blut in einem paraffinierten Gefäß nicht gerinne, so liege dies daran, daß Paraffin negativ<sup>1)</sup> geladen sei.

Auf Grund umfangreicher Untersuchungen, auch aus den letzten Jahren, darf man als sicher annehmen, daß bei der Fibringerinnung zwei wesentliche Faktoren eine Rolle spielen: die Kalksalze des Plasmas und eine vielleicht fermentartige Substanz, das Thrombin. Wie aber das Zusammenwirken dieser Faktoren mit den Oberflächenercheinungen zu erklären ist, dafür fehlen noch irgendwelche Anhaltspunkte.

Bei allen Forschungen über die Gerinnung des Fibrinogens ist zu berücksichtigen, daß das Blut die Gefäßwände, die Intima, benetzt, daß also nicht die bloße Benetzung das Wesentliche ist. Verletzungen der Intima können lokale Blutgerinnung (Thrombosen) zur Folge haben. Werden solche Thromben im Gefäßsystem verschleppt, so bezeichnet man die Folgeerscheinung als Embolie. Bekanntlich liegt eine Hauptgefahr bei jeder blutigen chirurgischen Operation in dem Auftreten solcher Embolien. Auch Luftembolien sind äußerst gefährlich; sie können bei Venenverletzungen auftreten oder dadurch entstehen, daß bei einer intravenösen Injektion Luft in die Vene gespritzt wird. Auch bei einer Luftembolie kann zuweilen an der Grenzfläche Blut/Luft Gerinnung erfolgen, wie ich einer privaten Mitteilung des verstorbenen Klinikers Geh. Rat Prof. Quincke entnehme.

Das Serum ist eine Lösung von Eiweißkörpern in einer Salzlösung, die je nach Tierart, Aufbewahrung und Behandlung charakteristische Verschiedenheiten in der Trübung aufweist (H. Dold\*<sup>2)</sup>). — Läßt man einen Tropfen Serum eintrocknen, so scheiden sich neben den Proteinen die Salze in kristalliner Form aus. Auch diese „trockenen Tropfen“ zeigen wieder mannigfaltige charakteristische Bilder, die Dold diagnostisch verwertet. Gleiches gilt auch für andere Körperflüssigkeiten. Der Gehalt an Proteinen

<sup>1)</sup> Die französischen Autoren gebrauchen häufig die umgekehrte Schreibweise wie wir: sie bezeichnen als elektropositiv, was nach der Anode wandert, und umgekehrt. Ich habe die betr. Bezeichnungen in unsere Ausdrucksweise übertragen.

im Serum beträgt rund 6,7—9,1%; bei Säuglingen rund 6%; in pathologischen Fällen (Hungerödem) kann er unter 4% sinken. Bei akuten Infektionskrankheiten tritt zu Beginn eine Verminderung des Eiweißgehaltes, nach Überwindung der Krankheit eine Vermehrung ein (A. Schoch\*). — Von den Proteinen im normalen Serum sind rund  $\frac{2}{3}$  Albumine, rund  $\frac{1}{3}$  Globuline. Im Lauf der Entwicklung verschiebt sich das Verhältnis der Plasmabestandteile. Beim Neugeborenen findet man 70—80% Albumin, 20—30% Globulin und 0,08% Fibrinogen. Bis zum zweiten Monat nimmt der Globulingehalt weiter ab, während das Fibrinogen bis auf 0,24% steigt, um im dritten Jahr mit 0,42% seinen Höhepunkt zu erreichen, dann sinkt der Fibrinogengehalt wieder. — Bei Infektionen verschiebt sich das Verhältnis zugunsten der Globuline (vgl. Schoch\*) und s. auch Reitstötter\*<sup>2)</sup>, S. 99); ebenso bei Nephrosen, bei denen auch das Fibrinogen auf das Fünffache der Norm vermehrt sein kann (V. Kollert\*) und W. Starlinger). Das Gleiche gilt für den monatlichen Zyklus der Frau: nach M. Golder\*) steigt der Globulingehalt während der Menstruation auf das Doppelte (auf Kosten des Albumins) und kehrt etwa am dritten Tag nach Beendigung der Menstruation auf die Norm zurück. Bei diesen anormalen Zuständen vermehren sich also unstabilere oder die gröber dispersen Bestandteile des Plasmas auf Kosten der stabileren oder feiner dispersen.

Die Oberflächenspannung von Serum ist in den letzten Jahren wiederholt Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Anlaß dazu gab die Beobachtung von M. Ascoli und G. Izar, daß die Oberflächenspannung eines Immunserums sich erniedrigt, wenn es das zugehörige Antigen gebunden hat (vgl. Meiostagminreaktion, S. 237). Besonders exakte Bestimmungen verdanken wir Morgan\*) und Woodward. Sie fanden, daß die Oberflächenspannung des Serums verschiedener gesunder Menschen im Durchschnitt nur wenig schwankt (44,3—46,4), daß jedoch die tägliche Nahrung ziemlich erhebliche Abweichungen bedingt.

Bei Schwangeren ist die Oberflächenspannung des Serums nach H. Sachs\*) und v. Oettingen niedriger als beim Neugeborenen; während nach Fuhrmann\*) und Kisch das Umgekehrte der Fall ist. Bei schweren Kreislaufstörungen, bei Eklampsie, chronischer Nephritis, Gelenkrheumatismus, bei Ikterus u. a. ist sie herabgesetzt, hingegen weist die Oberflächenspannung bei Blutkrankheiten und bei manchen Nierenkrankheiten (bis 51,4) übernormale Werte auf. Den Verlauf von Lebererkrankungen konnten D. Adlersberg und E. Singer an der Oberflächenspannung des Serums kontrollieren.

Säugetierserum weicht nicht erheblich von dem des Menschen ab.

Es scheint auch eine Beziehung zu bestehen zwischen der Oberflächenspannung von Serum und dessen Schutzwirkung. L. Farmer Loeb prüfte dieselbe an Kongorubin und fand, daß sie stark von dessen Albumingehalt abhängt. Pathologisch veränderte Sera mit vermindertem Albumingehalt, insbesondere von Karzinomatösen, Luetikern, Tuberkulösen und auch von Schwangeren, zeigen stark verminderte Schutzwirkung.

Nun weisen die gleichen Krankheitsgruppen eine erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen (Fåhræus\*), s. S. 356) auf, und deren Harn, welcher ja aus dem Blut stammt, besitzt verminderte Oberflächenspannung (Schemensky\*<sup>1</sup>). Analog den Ergebnissen von Morgan und Woodward (s. S. 344) fand Zandrén auch beim Harn, daß seine Oberflächenspannung mit der Nahrungsaufnahme täglichen Schwankungen unterliegt. — Die Ursache dieser Veränderungen des Serums, wie des ihm entstammenden Harns sehen Bechhold\*) und Reiner in semi-kolloiden Abbauprodukten des Körperproteins, den Stalagmonen.

Für das normale Funktionieren des Organismus ist ein ganz bestimmtes Verhältnis der Serumkolloide erforderlich. Jede Störung des Gleichgewichts in diesem System, jede Veränderung von dessen physikalischem Zustand bedingen bereits schwere Schädigungen. E. Aufrecht zeigte, daß eine Abkühlung, wie sie unter möglichen Witterungsverhältnissen vorkommt, irreversible Gerinnung von Fibrin zur Folge hat. H. Handovsky\*) und E. Pick haben nachgewiesen, daß das Schütteln von Serum mit Adsorbentien, wie Kieselgur, Kaolin oder Fibrin, ja selbst das bloße Altern genügen, um ihm vasokonstriktorische Eigenschaften zu verleihen, die Ähnlichkeit mit der Adrenalinwirkung haben. Das Kieselgurserum besaß eine wesentlich geringere Viskosität.

Für den normalen Zustand der Serumkolloide dürfte der normale Salzgehalt von besonderer Wichtigkeit sein. Die Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, z. B. bei schweren Blutverlusten, hat Störungen zur Folge (Salzfiieber, Glykosurie, histologisch nachweisbare Veränderungen der Gefäßwände und des Herzmuskels), die nicht auftreten bei Verwendung äquilibrierter Salzlösungen, welche  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{PO}_4^-$  usw. enthalten (z. B. Ringersche Lösung, Normosal usw.). Der Mangel an  $\text{Ca}^{++}$ -Ion macht sich besonders in der Schwangerschaft bemerkbar. Hier werden hohe Ansprüche an die Elektrolytzufuhr des mütterlichen Körpers für den Aufbau des Kindes gestellt. Während die übrigen Elektrolyte meist in genügender Menge mit den Nahrungsmitteln zugeführt werden, trifft dies für den Kalk nicht zu. Sechs Wochen vor der Geburt und im Frühwochenbett ist nach Kehrer\*) eine Abnahme von rund 10% des Blutkalks festzustellen. — Auf diese Kalkverminderung ist wohl die gesteigerte Nervenerregbarkeit der Schwangeren, das Schlechterwerden der Zähne und, bei pathologischer Steigerung, die Eklampsie zurückzuführen. Bekannt sind die Gelüste der Schwangeren nach Kreide und Kalk; auch intravenöse Zufuhr von Kalzium wirkt günstig (zitiert nach L. Seitz\*). — „Man denkt (jene Gelüste) im allgemeinen an den Ausdruck einer veränderten psychischen Einstellung. Könnte dahinter aber nicht als tiefere Ursache das instinktive Verlangen nach erhöhter Kalkzufuhr gelegen sein?“ sagt Seitz. Er empfiehlt daher in der Schwangerschaft Kalkverbindungen (Kalzan,  $\text{CaCl}_2$ , Kalziumlaktat) mit der Nahrung zu bieten und hat damit günstige Erfahrungen gemacht.

Die Forschungen der letzten Jahre haben erwiesen, daß der Dispersitätszustand der Globuline bei Krankheitszuständen (Lues, Infektionskrankheiten, Geschwülsten) wesentlich verändert ist. In Serum und Plasma lassen sich die Globuline ultramikroskopisch als Submikronen von der Grenze der Sichtbarkeit bis zu deutlichen Körnchen von vielleicht 100  $\mu\mu$  Durchmesser wahrnehmen. Durch ihr Aussehen unterscheiden sie sich unzweifelhaft von den Fettsubmikronen (Hämokonien, vgl. S. 276), welche Neumann nach fetthaltiger Nahrung im Blut beobachtete (E. Salén\*<sup>4</sup>).

Es ist auch sehr eigen, daß Globulin, welches durch Entzug der Elektrolyte einmal aus Serum ausgefallen ist, sich nicht ohne weiteres wieder in einer Flüssigkeit lösen läßt, welche die ursprüngliche Zusammensetzung des Serums (ohne Globulin) besitzt. Es scheint also ein gewisses Gefüge des Serums durch die Entfernung des Globulins gestört zu sein (Ettisch\*) und Beck, R. Fürth und Pechhold, R. Fürth und Keller). —

Ein weiterer Hinweis auf bestimmte Serumstrukturen ergibt sich aus der Bindung des in jedem Serum befindlichen Cholesterins; dieses läßt sich nämlich z. T. durch Äther direkt aus Serum ausschütteln, z. T. nicht; und zwar läßt sich um so mehr ausschütteln, je ärmer das betr. Serum an Euglobulin ist (Handovsky\*<sup>7</sup>). Es wird also durch Euglobulin geschützt. Besondere Bedeutung hat das für die Pathologie, denn Westphal\*) fand, daß am Ende der Schwangerschaft, auf der Höhe einer Infektion und bei Nephrosen das Cholesterin fester gebunden, bei genuinen Hypertonien und bei Diabetikern hingegen lockerer ist.

Besonders von klinischer Seite bringt man der Frage der Serumstruktur oder, wie es H. Schade\*<sup>14</sup>) bezeichnet, der Kolloidstabilität des Serums, großes Interesse entgegen. Darunter versteht man die Fähigkeit des Serums, seine Eigenschaften gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen (Hitze, Strahlen, Salze, Alkohol usw.) zu bewahren. Je stabiler ein Serum ist, desto weniger leicht wird es unter solchen Einwirkungen trübe, flockt oder zeigt andere physikalische Veränderungen. Meist wird die Stabilität vermindert, wenn sich die Albuminkomponente vermindert bzw. die Globulin- und Fibrinogenkomponente relativ erhöhen.

So hat z. B. Kiyotaki\*) die Zunahme der Trübung verfolgt bei zunehmender Erwärmung und konnte bereits bei 40 bis 42°, also bei hoher Fiebertemperatur, Trübung von Serum nephelometrisch feststellen. E. Salén\*<sup>2</sup>) fand bei ultramikroskopischer Untersuchung von Sera, daß diese in frischem Zustand bewegliche feine Submikronen aufweisen. Bei Schwund des Komplements durch Altern oder Wärmeinaktivierung traten die Submikronen zu Aggregaten zusammen. Unterschiede in der Alkohol- und Hitzefällbarkeit fand v. Hoefft bei Serum von Nephritikern. — H. Sachs\*) und v. Oettingen fanden Kolloidstabilität in der Reihenfolge Neugeborene > normale Frauen > Schwangere. Besonders eingehend haben sich L. Seitz\*) und H. Eufinger\*) mit der Kolloidstruktur der Menstruierenden und Schwangeren befaßt. Sie finden bei Schwangeren Vermehrung des Globulins und Fibrins und verminderte



Ausschüttelbarkeit des Cholesterins (vgl. S. 346). Bis zur Geburt nimmt die Kolloidstabilität dauernd ab. Seitz sowie Eufinger schließen daraus, daß in der Schwangerschaft die gesamten Körperkolloide eine durchgreifende chemisch-physikalische Änderung erfahren, auf die viele Erkrankungen in der Schwangerschaft und direkt nach der Geburt zurückzuführen sind. — Bei operativen Eingriffen und Proteinkörperinjektionen wurde verminderte Kolloidstabilität festgestellt (Wilh. und Hanns Löhr). Auch die Untersuchungen von J. Reitstötter\*<sup>2)</sup> (vgl. S. 99) über die Verschiebung in den Bestandteilen des Plasmas bei verschiedenen Krankheitszuständen sind in dem angedeuteten Sinne auszuwerten.

Es ist sehr wohl möglich, einen erheblichen Teil der Eiweißkörper aus dem Blut zu entfernen, ohne daß der Organismus momentan zugrunde geht; bekanntlich macht man ja bei schweren Blutungen Kochsalzinfusionen, d. h. man ersetzt das verlorene Blut durch eine 0,85 %ige Kochsalzlösung. Für die Dauer wäre es jedoch nicht möglich, einen Organismus ohne Plasma am Leben zu erhalten. Abgesehen davon, daß die Ernährung sistiert würde, spielt das Plasma eine hervorragende Rolle als „Puffer“, um nämlich die H-Ionenkonzentration des Organismus auf gleichem Niveau zu erhalten, während es für die Konstanz des Wassergehalts in relativ geringem Grad in Frage kommt.

Der Organismus ist auf das ängstlichste besorgt, die Neutralität zu erhalten; jeder anormale Überschuß von H- oder OH-Ionen beeinflusst den Quellungsstatus der Gewebe und kann damit zu schweren Störungen Anlaß geben. Das normale  $p_H$  des Blutes = 7,35 (bei 37°) und 7,56 (bei 18°), ist also fast neutral, nur eine Spur nach der alkalischen Seite verschoben. H. Straub bringt dies in folgendem Bild zum Ausdruck: „Im Blutserum kommen auf ein H-Ion mehr als eine Million Natriumionen. Und doch ist die Zahl der H-Ionen sehr groß. Wäre jedes eine Goldmark, so könnten wir mit dem zehnten Teil eines Wassertropfens unsere ganzen Kriegsschulden bezahlen.“ Selbst bei schweren Säurevergiftungen (Azidosen), wie wir sie z. B. im Coma diabeticum, also in den letzten Stadien des Diabetes antreffen, wird das Blut nie sauer; sie wurde gemessen zu  $p_H = 7,12$  (bei 18—20°). Bei anderen Krankheiten (chronische Nephritis, Karzinom, Typhus u. a.) wurden von Michaelis und Davidoff stets Normalwerte für  $p_H$  gefunden. — Szili\*) ließ verdünnte Säure sehr langsam in die Blutbahn von Hunden und Kaninchen fließen; als höchsten  $p_H$ -Wert kurz vor dem Tod fand er 6,0. H. Straub fand bei einigen schwersten Nierenerkrankungen Werte von  $p_H = 6,87$  bis 7,10.

In der Klinik hat sich vielfach die indirekte Messung der Wasserstoffzahl des Blutes nach Hasselbach\*) eingeführt. Hasselbach bestimmt die Menge und Spannung der in einer Blutprobe enthaltenen freien und gebundenen Kohlensäure und errechnet daraus das  $p_H$ . — Er bezeichnet als „regulierte Wasserstoffzahl“ das  $p_H$  bei der im arteriellen Blut herrschenden Kohlensäurespannung, als „reduzierte Wasserstoffzahl“ das  $p_H$  bei

40 mm Kohlensäurespannung. Bei normalem Blut liegt die reduzierte Wasserstoffzahl zwischen 7,28 und 7,33.

Innerhalb enger Grenzen läßt sich die Wasserstoffzahl des Blutes beeinflussen: nach der alkalischen Seite durch Bikarbonate oder Salze organischer Säuren, nach der sauren Seite durch Salzsäure oder besser durch Salmiak; während das  $\text{NH}_4$ -Ion in Harnstoff überführt wird, wird das Cl-Ion frei. H. Straub weist auf die sehr interessante Tatsache hin, daß eine starke Azidose erzeugt werden kann durch Neutralsalze, nämlich durch Kalziumchlorid und durch Bittersalz. Das  $\text{Ca}^{++}$  verläßt den Organismus mit dem Stuhl, während Cl' zurückgehalten wird, 1 g  $\text{CaCl}_2$  habe die gleiche Säurewirkung wie 7,5 ccm n-HCl.

Zur Erhaltung der Neutralität hat die Natur neben den organisierten Regulatoren (Atemzentrum, Niere) eine dreifache Sicherung angebracht, die Neutralisation mit einem dreifachen Festungsgürtel umgeben. Den ersten Stoß nimmt das Bindegewebe auf. Die sauren Stoffwechselprodukte der Zelle haben auf ihrem Weg zu den Blutgefäßen eine Bindegewebsmembran zu passieren, in der sie aufgefangen werden, damit eine zu plötzliche Überschwemmung des Blutes gebremst wird. In der Tat haben Schade\*), Neukirch und Halpert nachgewiesen, daß der Gewebesaft des Bindegewebes eine höhere H'-Konzentration hat, als das Blut, die bei starker Funktion der Orgazellen deutlich zunimmt.

Der zweite Gürtel sind, wie wir aus den Untersuchungen von Henderson\*) wissen, die Blutsalze; sie sind derartig geschickt kombiniert, daß weder mäßige Zufuhr von Säuren, noch die von Basen die H- oder OH-Ionenkonzentration ändern. Insbesondere die Kohlensäure dient zum Ausgleich. Wenn ein Überschuß irgendeiner Säure in das Blut gelangt, wird ein entsprechendes Quantum Kohlensäure durch die Lunge ausgeschieden. In zweiter Linie sind es die Phosphate, welche je nach der im Organismus entstehenden Säuremenge als Mono- oder Dinatriumphosphat durch die Nieren den Körper verlassen. Schließlich hat der Organismus noch in dem beim Stoffwechsel sich bildenden Ammoniak einen Regulator zur Erhaltung der normalen H'-Konzentration.

Treten Umstände ein, wo auch dieser Festungsgürtel erobert ist, so müssen als letzte, allerdings schwächere Verteidigungslinie die Eiweißkörper erhalten, die infolge ihres amphoterer Charakters geeignet sind, sowohl Säuren als Basen zu binden. Hasselbach\*) sowie H. Straub sehen in dem Hämoglobin einen Puffer, dem  $\text{NaHCO}_3$  sogar ebenbürtig ist; danach bindet es solange Kohlensäure (1 Mol  $\text{CO}_2$  auf 1 Mol Hämoglobin), bis  $\text{pH}$  7,0 unterschritten wird. — Wie stark die Pufferwirkung der Serumproteine ist, ergibt sich aus folgendem: Um Serum so stark alkalisch zu machen, um die gleiche Rotfärbung von Phenolphthalein zu erzielen wie in Wasser, braucht man die 40—50 fache Menge Alkali. Und an Salzsäure braucht man für den Umschlag von Methylorange gar die 327 fache Menge. —

Ganz ohne Folgen geht es jedoch nicht ab, wenn bereits die Eiweißkörper

zum Neutralisieren herangezogen werden. Wir haben S. 171 u. ff. gesehen, daß Zusatz von Alkali wie von Säure die innere Reibung des Albumins erhöht, daß die Eiweißionen eine weit höhere Viskosität besitzen als die Eiweißmolekel; wir wissen ferner, daß im nicht neutralen Medium die Blutkörperchen quellen. So dürfen wir erwarten, daß bei allen Erscheinungen, bei denen eine Ionisation des Serumeiweißes und parallel damit eine Quellung der geformten Elemente erfolgt, das Blut eine höhere Viskosität aufweist und höhere Anforderungen an die Kreislauforgane, das Herz gestellt werden (vgl. S. 362 u. ff.).

Man hat deshalb in den letzten Jahren der Serumviskosität erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt; sie beträgt im Mittel 1,8 bis 1,9, die des Plasmas 2,0 bis 2,1. Das Verhältnis der Serumviskosität : Proteinviskosität (entsprechend der Proteinkonzentration; tabellarisch festgelegt) bezeichnet man als spezifische Viskosität (Hellwig\*) und Neuschlosz, P. Spiro\*), Bircher\*), Rusnyak\*)); sie beträgt normal 0,96 bis 1,03. In pathologischen Fällen zeigen sich nicht unerhebliche Abweichungen; so ist sie z. B. bei Tuberkulose relativ hoch.

Diese Erhöhung oder Verminderung der inneren Reibung ist nahezu gleichbedeutend mit größerem oder geringerem Wasserbindungsvermögen der Serumkolloide, wie A. Ellinger\*) und S. M. Neuschlosz durch Vergleich der Viskosität und der Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von Serum nachwiesen. Verminderung der Viskosität bedeuten also Entquellung, Abgabemöglichkeit von Lösungswasser, erhöhte Diurese.

Der Quellungsdruck der Serumproteine beträgt nach Starling ca. 40 mm Hg, d. h. es ist ein Druck von mindestens 40 mm Hg oder eine Wasser- bzw. Serumsäule von über 52 cm erforderlich, um aus Serum Wasser zu ultrafiltrieren. Für Plasma gibt Schade 25 mm Hg an. Im venösen Blut sinkt der Quellungsdruck durch die Kohlensäure; der Wasserüberschuß wird alsdann von den Blutkörperchen aufgenommen. Der Quellungsdruck im Gesamtblut gleicht sich so aus und erhält sich auf einem konstanten Niveau.

Den Quellungsdruck des salzfreien Serums bestimmten A. Ellinger und P. Heymann zu  $> 1,2$  und  $< 2,6$  Atm., d. h. gleich dem einer 0,2—0,3%igen NaCl-Lösung, während sein osmotischer Druck nach Tamann nur 6 mm Hg beträgt. — Die Daten über den Quellungsdruck weisen somit Widersprüche auf.

An dem Quellungsdruck und seiner Beeinflussbarkeit durch Ionen ist nach Falta\*) in erster Linie das Fibrinogen beteiligt, dessen Quellungsbreite nach Bechhold (s. S. 248) die größte unter den Blutbestandteilen ist. Alles, was den Fibringehalt verändert, muß somit von größtem Einfluß auf den Quellungsdruck des Blutes sein. Für die Erkenntnis pathologischer Zustände, wie Ödem und Nierenkrankheiten, ist dies bedeutsam. — Unter den Serumbestandteilen besitzen die Euglobuline die höchste Viskosität, also den höchsten Quellungsdruck. Es verhält sich die Viskosität von Euglobulin : Pseudoglobulin : Albumin wie 21 : 12 : 8.

Bei der Einwirkung der Neutralsalze auf Viskosität und Quellung des Serums wurden die Hofmeisterschen Reihen bzw. deren Umkehrung gefunden.

Besonders interessant ist es, welche enorme Wirkung pharmakologisch wirksame Substanzen auf die Quellung der Serumproteine haben können. So fanden A. Ellinger\*) und S. M. Neuschlosz, daß Koffein die Quellung der Serumproteine je nach Konzentration erhöhen oder vermindern kann, wobei die H-Ionenkonzentration eine ausschlaggebende Rolle spielt. Bei neutraler Reaktion ( $p_H = 7,1$ ) liegt ein Quellungsmaximum bei einer Koffeinkonzentration von 1 : 118000, ein Minimum bei 1 : 8000 — Bei alkalischer Reaktion ( $p_H = 8,4$ ) liegt das Quellungsmaximum bei 1 : 16000, das Minimum bei 1 : 2000. Damit erklären sich die sehr widersprechenden Angaben über den Einfluß von Koffein auf die Viskosität von Proteinen und auf die Ursache der diuretischen Wirkung des Koffeins.

Man hat viel darüber diskutiert, ob manche Elektrolyte und Nicht-elektrolyte, besonders Zucker, Chlor, Phosphat, Natrium und Kalzium im Blut frei oder gebunden seien.

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen scheint diese Fragestellung nicht richtig. Es ist vielmehr zu prüfen, welcher Anteil der betreffenden Ionen diffusibel bzw. ultrafiltrierbar ist. So haben z. B. P. Rona\*<sup>1)</sup> und György durch Ultrafiltration von  $CO_2$ -Serum gezeigt, daß etwa 10% des Na nicht diffusibel sind, während nach P. Rona\*) und D. Takahashi von Ca sogar 31—43% (unter Berücksichtigung der Korrektur des „nichtlösenden Raums“ durch A. Augsberger) nicht diffusibel, wahrscheinlich in Form von Eiweißkalzium-Verbindungen vorhanden sind. — Von Magnesium sind 20—30% nicht ultrafiltrierbar. Kalium scheint im sauren Gebiet eine komplexe Bindung mit Eiweiß einzugehen; im neutralen und alkalischen Gebiet sind die Befunde noch undurchsichtig. — Ein Teil des Serumzuckers ist nicht ultrafiltrierbar (A. Augsberger). — Das Chlor-, Phosphat- und Karbonat-Ion dürfte im Serum und Plasma diffusibel sein. Volle Übereinstimmung herrscht jedoch noch nicht unter den verschiedenen Forschern (vgl. Richter-Quittner\*<sup>3)</sup>).

Von der reduzierenden Substanz des Blutes (wahrscheinlich ein Kohlehydrat) ist ein Teil, unabhängig von der Höhe des Zuckerspiegels, nicht ultrafiltrierbar, während der Reststickstoff, der nicht fällbare, stickstoffhaltige Bestandteil des Serums, vollkommen ultrafiltrierbar ist (S. Rusznyák\*<sup>1)</sup>).

Der normale Kochsalzgehalt beträgt bei salzreicher Kost 0,63% und sinkt bei salzarmer Ernährung auf 0,58%; bei Nierenkranken können die Schwankungen mehr als 0,1% betragen.

Wir wissen von S. 168 und 183, daß die Löslichkeit der Salze in Lösungen von hydrophilen Kolloiden eine andere ist als in reinem Wasser. Und zwar ist die der leicht löslichen Elektrolyte wegen des „nicht lösenden Raums“ etwas herabgesetzt, die der schwer löslichen bedeutend erhöht. Mischen wir

eine Salzlösung mit einem Gehalt, wie sie der im natürlichen Serum entspricht, nämlich im Liter (vgl. H. M. Adler\*)

KCl . . . . .	0,40
CaCl <sub>2</sub> + 6 aq . . . . .	0,62
MgCl <sub>2</sub> + 6 aq . . . . .	0,37
NaCl. . . . .	5,90
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> + 1 aq . . . . .	0,236
NaHCO <sub>3</sub> . . . . .	3,51,

so scheidet sich bald ein Niederschlag aus, der ein Gemisch von Kalziumkarbonat und -phosphat enthält. Durch die Gegenwart der Plasmakolloide, begünstigt durch die Neigung der schwerlöslichen Ca-Salze, übersättigte Lösungen zu bilden, findet diese Abscheidung nicht statt. Die Plasmakolloide haben also auch den Zweck, schwer lösliche Stoffe in Lösung zu halten und sie im geeigneten Moment abzugeben. H. Schade konnte zeigen, daß Stoffe, die aus wäßriger Lösung sofort als Kriställchen ausfallen (z. B. Kalziumoxalat), bei der Entstehung in Serum zunächst Tröpfchen bilden. Damit dürfte sich die Löslicherhaltung schwer löslicher Stoffe vielfach erklären. Physiologisch spielt dieser Vorgang eine große Rolle bei der Knochenbildung (vgl. S. 298 u. ff.); pathologisch ist er von Bedeutung bei den gichtischen Ablagerungen (vgl. S. 304 u. ff.).

### Die Lymphe.

Die Lymphe können wir uns als ein Filtrat vorstellen, welches aus dem Blut entstanden ist. Sie besitzt jedoch keineswegs die vollkommen gleiche Zusammensetzung wie das Blutplasma; vielmehr finden wir in ihr mannigfaltige Stoffwechselprodukte, welche durch Diffusion aus der umspülten Gewebszelle in sie übertreten. Es ist im allgemeinen anzunehmen, daß der Blutdruck den Überdruck für die Filtration abgibt; ich möchte jedoch darauf aufmerksam machen, daß vielleicht der Pulsation hierbei eine hervorragende Rolle zufällt, wie ich bei der Glomerulifiltration in der Niere (S. 381) begründet habe.

### Die Blutkörperchen.

Die roten Blutkörperchen oder Erythrozyten haben auf dem Objektträger ausgebreitet die bekannte runde oder elliptische Gestalt mit wulstigem Rand, wie eine bikonkave runde oder elliptische Platte. Die von F. Weidenreich festgestellte Form eines Drehtopfes (Kegel mit konvexer Basis) beobachtet man meist, wenn man Blutkörperchen in physiologische Salzlösungen bringt. Außerhalb der Blutgefäße findet man die Erythrozyten auch häufig in Form von Geldrollen mit ihren Flachseiten aneinandergelegt. F. Schwyzer\*) führt dies darauf zurück, daß ihre normale OH-Ladung vom Glas des Objektträgers gestört werde, während sie sich im Blutgefäß infolge

gleichsinniger Ladung und gleicher Ladung mit der Gefäßwand abstoßen und es dort nie zur Geldrollenbildung kommt. Für das Folgende wollen wir uns ferner erinnern, daß sie beim Quellen sich gleichmäßig aufblähen, die Gestalt einer Linse, beim Schrumpfen aber die eines Stechapfels annehmen, dann also eigentümliche zackige Auswüchse besitzen.

Ihre Zusammensetzung wechselt etwas nach der Tierklasse. Ein Rinderblutkörperchen enthält neben Salzen (nach E. Abderhalden)

Wasser . . . . .	591,6 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>
Hämoglobin . . . . .	316,7 „
Eiweiß . . . . .	64,2 „
Cholesterin . . . . .	3,4 „
Lezithin. . . . .	3,7 „

Nicht unerheblich sind die Unterschiede der Blutkörperchen an Salzen: die von Ziege, Rind und Hammel sind reich an Na, arm an K und PO<sub>4</sub>; die von Pferd, Schwein und Kaninchen sind arm an Na, dagegen reich an K und PO<sub>4</sub>; die von Hund und Katze stehen etwa in der Mitte.

Im Potentialgefälle wandern Blutkörperchen bei schwach alkalischer Reaktion (also im Milieu des Serums) nach der Anode, bei schwach saurer Reaktion nach der Kathode. Ihr isoelektrischer Punkt liegt nach Coulter\*<sup>2</sup>) bei p<sub>H</sub> = 4,6; doch soll dieser je nach der Tierart etwas verschieden sein (S. Kozawa\*<sup>1</sup>)).

H. Iscovesco\*<sup>2</sup>) hält nur die Hülle und das Stroma für elektronegativ, da intakte Blutkörperchen und Stroma durch das elektropositive Eisenoxydhydrosol gefällt werden. Der Inhalt hingegen sei elektropositiv, da durch Wasser gelöste Körperchen mit Arsensulfidhydrosol eine Fällung geben.

Bei Aufstellung einer Kohlensäurebindungskurve für die roten Blutkörperchen finden H. Straub\*<sup>1</sup>) und K. Meier bei p<sub>H</sub> = 7,0 einen Knick und bei p<sub>H</sub> = 6,67 einen zweiten Knick (charakteristisch für eine chemische Bindung der CO<sub>2</sub>). Durch Salze (lyotrope Reihen) wird diese Bindungskurve in charakteristischer Weise verändert. Ebenso wird durch Strahlen (ultraviolette, Röntgen-, Radiumstrahlen) der bei p<sub>H</sub> = 6,67 befindliche Knick nach der basischen Seite unter Umständen bis p<sub>H</sub> = 7,33 verschoben: H. Straub\*<sup>1</sup>) und K. Gollwitzer-Meier sehen darin eine Entladung der Grenzfläche.

Außerordentlich zahlreich sind die Untersuchungen über die Gefrierpunktserniedrigung des Inhalts der roten Blutkörperchen usw. Diese Daten werden natürlich stets ihren Wert behalten. Alle Schlüsse, welche daraus auf den osmotischen Druck der betreffenden Lösungen gezogen wurden, bedürfen jedoch einer Revision, nachdem wir aus den Untersuchungen von W. Biltz und A. von Vegesack sowie Donnan (s. S. 45 u. 62) erfahren haben, daß die Gegenwart von Kolloiden den osmotischen Druck von Kristalloiden wesentlich modifiziert (vgl. H. J. Hamburger\*<sup>1</sup>) und F. Bubanovic). Sicher ist jedoch auf Grund der Untersuchungen von R. Hoerber\*<sup>13</sup>), daß die roten

Blutkörperchen eine erhebliche innere Leitfähigkeit besitzen; dies sagt, daß ein erheblicher Teil der in ihnen befindlichen Salze frei gelöst und nicht in irgendeiner organischen Bindung vorhanden ist.

So zahllos auch die Untersuchungen über die Erythrozyten sind, so divergierend sind doch die Vorstellungen von ihrem Bau. Vor allem war es bisher schwer, die Forderungen, welche die physikalische Chemie stellen muß, mit den übrigen Eigenschaften derselben zu vereinen. Durch Gefrieren und Wiederauftauen kann man Hämolyse, d. h. Austritt von Blutfarbstoff bewirken,

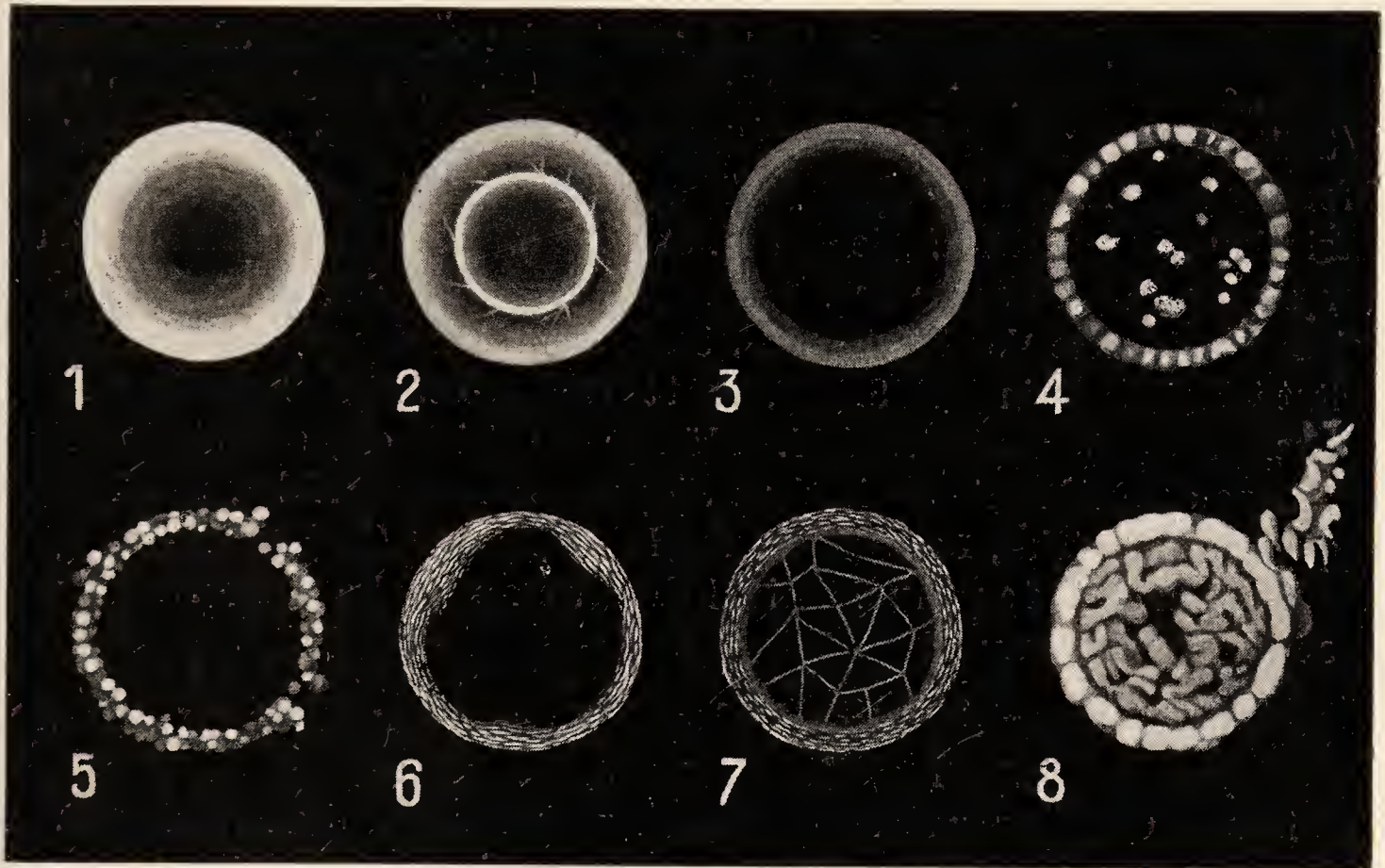


Abb. 81.

Rote Blutkörperchen und Hämolyse im Ultramikroskop (Schematische Darstellung). 1. Intaktes rotes Blutkörperchen. — 2. Bildung eines konzentrischen Ringes bei Beginn der Hämolyse. — 3. Stroma. — 4. Endstadium der Hämolyse durch Wasser; im Innern tanzende Cholesterinkügelchen — 5. Aufteilung der Peripherie in Körnchen (helleuchtende: Cholesterin, schwachleuchtende: Lezithin). — 6. Die Reste der Stroma nach Entfernung der Lipide. — 7. Schema der Blutkörperchen-Stroma. — 8. Durch Sublimat 1:2400 gehärtetes Blutkörperchen mit Wollkräuselstrukturen im Innern und Austritt von geronnenem Hämoglobin (nach B e c h h o l d).

demnach müssen Hüllen existieren, die durch rein mechanische Einwirkung auf die Gesamtheit des Blutkörperchens gesprengt werden und dem gelösten Hämoglobin den Austritt gewähren. Diese Hüllen müssen im wesentlichen aus den fettartigen kolloiden Anteilen (Lezithin, Cholesterin, oder beiden) bestehen, denn sie können auch durch Äther und sonstige Fettlösungsmittel entfernt, ja durch Erwärmen auf 60—65° geschmolzen, und damit dem Hämoglobin der Austritt gestattet werden; Lezithin müssen sie jedenfalls enthalten, denn reines Cholesterin würde sie ja unbenetzbar und für Wasser vollkommen undurchlässig machen.

Die Lipoide bilden offenbar nur ganz dünne Oberflächenhäute, wenn wir berücksichtigen, wie gering laut der Analyse S. 352 der Gehalt an Cholesterin und Lezithin ist.

Bei alledem muß man sich auch vorhalten, daß in den roten Blutkörperchen auf 316 Teile Hämoglobin nur 591 Teile Wasser kommen. Würde das Hämoglobin sämtliches Wasser für sich beanspruchen, was sicher nicht der Fall ist, so bekäme man doch nur eine ganz zähflüssige Masse<sup>1)</sup>.

Auf Grund der Forschungen von H. Bechhold<sup>\*18)</sup> und seinen Mitarbeitern K. Hattori<sup>\*</sup>), W. Kräus, S. Neuschlosz<sup>\*</sup>) und E. Salén<sup>\*3)</sup> haben wir jetzt folgende Vorstellung vom Bau der roten Blutkörperchen: Sie bilden eine Blase, erfüllt von einer Hämoglobinlösung, welche die physiologischen Salze enthält. Die Hülle der Blase wird gebildet von einem spinnwebartigen Proteingerüst (E. Salén<sup>\*3)</sup>), dessen Maschen ausgefüllt sind von den Lipoiden Lezithin und Cholesterin. Die von W. Seifriz<sup>\*5)</sup> mit dem Mikromanipulator vorgenommenen Versuche an Blutkörperchen von Amphibien und Menschen scheinen mir diese Vorstellungen zu bestätigen. Da das Cholesterin kolloid gelöst ist im Lezithin (vgl. S. 161, Hattori<sup>\*</sup>)), so erscheint der Erythrozyt optisch homogen im Dunkelfeld. Hämolyse tritt ein, sobald eine Entmischung der drei Bestandteile der Blutkörperchenhülle erfolgt, nämlich des gequollenen Proteins, des gequollenen Lezithins und Cholesterins<sup>2)</sup>.

Somit muß jeder physikalische oder chemische Eingriff Hämolyse bewirken, der:

- a) durch Adsorption das Lipoidgemisch von dem Proteingerüst löst (Schütteln mit Ton, Kieselgur usw.);
- b) den Quellungszustand des Lipoidgemisches und des Proteingerüsts durch physikalische Mittel ungleichmäßig verändert (z. B. durch Gefrieren, Erwärmen);
- c) den Quellungszustand des Proteingerüsts und des Lipoidgemisches durch chemische Mittel ungleichmäßig verändert (z. B. durch konzentrierte Lösungen von Neutralsalzen, durch viele verdünnte Schwermetallsalzlösungen, wie z. B. Sublimat);
- d) eine Entmischung von Lezithin und Cholesterin bedingt (Wasser und hypotonische Salzlösungen);
- e) Fette löst (Äther, Alkohol, gallensaure Salze, Chloroform);
- f) eines der Lipoide koaguliert, aus dem Verbände reißt oder mit ihm eine Verbindung eingeht (Saponin, Kobragift, Tetanolysin usw.).

<sup>1)</sup> Man kann sich davon leicht überzeugen, wenn man einen reinen Blutkörperchenbrei mit einem Tropfen Arachnolysin hämolysiert.

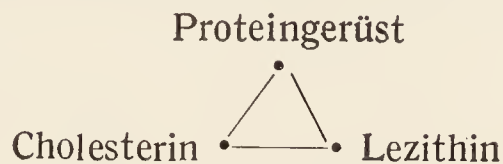
<sup>2)</sup> Die Untersuchungen von E. Liebaldt<sup>\*</sup>) machen es mir nicht unwahrscheinlich, daß das Chlorophyllkorn eine gewisse Ähnlichkeit im Bau mit den Blutkörperchen hat. Nach E. Liebaldt besteht es aus einer grüngelbten lipoiden Phase, die emulsionsartig in einem in Wasser quellbaren Kolloid verteilt ist.

F. Boas<sup>\*1)</sup> schließt sich diesen Ansichten über die „Dreiheit“ (Eiweiß, Lezithin, Sterin) für die Pflanzenzelle an.



Da auch bei der Immunnämolyse und bei den Heterolysinen der ultramikroskopische Verlauf der Hämolyse nach E. Salén\*<sup>2)</sup> ähnliche Erscheinungen aufweist, wie bei der Hämolyse durch chemische Agentien, so dürfen wir auch bei jenen ähnliche Eingriffe in das Erythrozytengerüst annehmen. Ein abweichendes ultramikroskopisches Bild zeigt der Erythrozyt bei der Hämolyse in der Kältehämoglobinurie (E. Salén\*<sup>2)</sup>).

Der Prozeß läßt sich durch folgendes Schema versinnbildlichen:



Jeder Eingriff schon in einen der drei Faktoren bedingt die Zerstörung des Zusammenhangs, d. h. Hämolyse.

Das Volumen der Blutkörperchen innerhalb der Gefäße ist nicht konstant: bei Aufnahme von Kohlensäure quellen sie auf Kosten des Plasmas, bei Abgabe der CO<sub>2</sub> entquellen sie und geben Wasser an das Plasma ab. — Aber auch die Blutsalze und damit der Stoffwechsel haben Einfluß auf die Quellung bzw. Schrumpfung der Blutkörperchen.

Über die Frage der Volumveränderung von Erythrozyten in isotonischen Neutralsalzlösungen<sup>1)</sup> existiert eine umfangreiche Literatur; ich nenne hier nur die Namen A. Gürber, H. J. Hamburger, S. G. Hedin, R. Hoeber, H. Koeppe, M. Oker-Blom. Dabei wurden die Blutkörperchen meist als Bläschen aufgefaßt mit einer mehr oder weniger durchlässigen Membran, erfüllt von einer Elektrolytlösung. Diese Auffassung läßt keine allgemein befriedigende Erklärung der gemachten Beobachtungen zu. Bereits sind Ansätze zu einer Revision vorhanden, bei welcher auch der kolloide Charakter der Blutkörperchenbestandteile Berücksichtigung findet. R. Hoeber\*<sup>7)</sup> trug Blutkörperchen in Neutralsalzlösungen ein, die untereinander gleichen osmotischen Druck besaßen, aber in bezug auf die Blutkörperchen etwas hypotonisch waren, so daß allmählich Hämoglobin austrat. Je nach den benutzten Salzen trat dies nach verschieden langer Zeit ein, und zwar in der Reihenfolge



Es sind dies wieder die bekannten lyotropen Reihen für Kolloidfällung oder, was mir in diesem Falle zutreffender erscheint, für Quellung und Entquellung (vgl. auch M. Miculicich\*). Viel beachtenswertes Material enthält auch eine Untersuchung von Eisenberg\*<sup>1)</sup>, dessen weitere experimentelle Prüfung mit Rücksicht auf die vorher entwickelte Theorie wertvolle Schlüsse gestatten würde.

<sup>1)</sup> Bei den zahlreichen Untersuchungen über das Verhalten von Blutkörperchen gegen Neutralsalzlösungen stellte sich heraus, daß isoosmotische Lösungen sich gegen Blutkörperchen keineswegs als isotonisch erweisen.

Im normalen Blut innerhalb des Kreislaufs ist, wie erwähnt, jedes einzelne Blutkörperchen von dem anderen getrennt. Außerhalb des Körpers lagern sich im Blut die Erythrozyten mit ihren flachen Seiten aneinander; sie bilden die sog. „Geldrollen“. Offenbar tritt eine Entladung ein, welche die gegenseitige Abstoßung aufhebt. — Infolge dieser Aneinanderlagerung senken sich auch die Blutkörperchen mehr oder weniger rasch, so daß bei durch Zitrat ungerinnbar gemachtem Blut man nach einiger Zeit die roten Blutkörperchen auf dem Boden des Gefäßes findet, darüber das klare Plasma.

Der Schwede Robin Fåhræus\*) hat nun die bemerkenswerte Feststellung gemacht, daß die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei Schwangeren, sowie bei gewissen Krankheitszuständen (Infektionskrankheiten, Geschwülsten) bedeutend erhöht ist und gleiches beobachtete Plaut bei Paralyse, Lues und Arteriosklerose.

Auf Grund dieser Feststellungen hat Fåhræus\*) eine einfache Methode zur Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit (Suspensionsstabilität) ausgearbeitet, die als diagnostisches Hilfsmittel am Krankenbett allgemein Eingang gefunden hat.

Die Ursache der erhöhten Senkungsgeschwindigkeit, d. h. der Blutkörperchenentladung ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt. Sicher ist nur, daß die Veränderung nicht bei den Blutkörperchen, sondern im Plasma liegt, und daß Verminderung der Plasmaviskosität nicht dafür verantwortlich ist. — Fåhræus selbst, sowie Linzenmeier und Starlinger schreiben die Veränderung in erster Linie der Fibrinogen-, in zweiter der Globulinfraktion des Plasmas zu. Spezifische Agglutinine kommen nicht in Frage. — Eine auffallende Beziehung hat sich herausgestellt zwischen dem Stalagmongehalt des Harns und der Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen. Bechhold\*) und Reiner setzten pathologische Urinbestandteile dem Blut zu und erhielten eine erhöhte Senkungsgeschwindigkeit, die bei Zusatz von Normalurin ausblieb. W. Schemensky\*<sup>1)</sup> stellte zahlreiche vergleichende Untersuchungen an und fand in 70% aller Fälle, daß abnorm hohem stalagmometrischem Quotienten auch eine erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen entspricht; er konnte so in vielen Fällen Tumoren und andere krankhafte Zustände in ähnlicher Weise, wie durch die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit diagnostizieren. Die Beziehung ist keine zufällige: die Stalagmone stammen ja aus dem Blut und sind durch das Nierenfilter in den Harn gelangt. Abderhalden sieht einen Parallelismus zwischen der Fåh-

<sup>1)</sup> Schon den Ärzten des Altertums (Hippokrates und Galen) war es aufgefallen, daß sich auf dem Blutkuchen aus dem Blut gewisser Kranker oben eine weiße Schicht bildet, die dem Blut gesunder Menschen fehlt. Diese „crusta sanguinis“ spielte für die Diagnose bis in die Mitte des vorigen Jahrhunderts eine große Rolle und geriet erst durch das Aufblühen der Zellulärpathologie unter Virchow und das Abkommen vom Aderlaß in Vergessenheit. Diese weißliche Faserschicht besteht, wie wir heute wissen, hauptsächlich aus Fibrin nebst etwas weißen Blutkörperchen. Die Bildung jener „crusta sanguinis“ ist bedingt durch die größere Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten gegenüber den Leukozyten.

raeusschen Reaktion und dem Eiweißabbau (ähnlich wie Bechhold, Reiner und Schemensky), Sachs und v. Oettingen in verminderter Oberflächenspannung und Kolloidstabilität des Plasmas. Auch andere Ansichten sind noch zum Ausdruck gebracht worden (Oliver\*) und Barnad, R. Mond\*). Alle diese Theorien scheinen mir jedoch nur je ein anderes Symptom für die gleiche Erscheinung in den Vordergrund zu stellen. Bei Schwangerschaft, Karzinom u. a. gehen Stoffe (wahrscheinlich Stalagmone) in das Blut über, welche die Blutkörperchen entladen, die Oberflächenspannung des Plasmas herabsetzen.

Von den übrigen Blutzellen kommt den Leukozyten eine besondere Bedeutung zu, die wir in Kap. XVII gewürdigt haben.

Wie wiederholt betont, stellt der normale Organismus ein dynamisches Gleichgewicht in der Quellung der Organkolloide dar (vgl. S. 244 u. ff.). Die Gewebe, das Blutplasma, die Blutkörperchen besitzen eine gewisse, jedem Gewebespezifische Quellungsbreite. Treten in irgendeiner der beteiligten Kolloidgruppen Störungen in diesem Zustand ein, so muß sich zur Herstellung des Gleichgewichts die Quellung aller anderen Komponenten ändern. Dies kann z. B. vorkommen bei schweren Diarrhöen (Cholera), die eine Entwässerung des gesamten Organismus zur Folge haben. Man begegnet ihnen durch Injektion von physiologischer Salzlösung in die Blutbahn. Ist durch abnorme Verhältnisse (Ödem, Exsudate) eine vermehrte Quellung der Gewebe eingetreten, so kann das Gleichgewicht wiederhergestellt werden, indem man dem Blut Wasser entzieht (durch Schwitzen, Diuretica, Abführmittel).

### Atmung (Gaswechsel).

Die Sauerstoffversorgung der Zelle ist vielleicht die wichtigste Vorbedingung für das Leben des Organismus; dies gilt für das Tier ebenso wie für die Pflanze. Durch die Forschungen Otto Warburgs\*<sup>2)</sup> ist sichergestellt, daß die Zellatmung an die festen Zellbestandteile gebunden ist. Bei der Pflanze sind es die Chromatophoren, welche man sich als ein „festes, mit Farbstoffen durchtränktes Gerüst“ vorstellen mag. —

Die Atmung erfolgt in der Weise, daß sowohl der Sauerstoff als auch die gelösten Bestandteile des Organismus (Proteine, Aminosäuren, Kohlehydrate usw.) von den festen Zellbestandteilen adsorbiert und dadurch zur Reaktion gebracht werden (Adsorptionskatalyse, vgl. S. 33). Wesentlich für den Erfolg der Katalyse scheint nach O. Warburg die Gegenwart eines eisenhaltigen, dem Hämoglobin verwandten Atmungsferments zu sein, das als der eigentliche Reaktionsvermittler anzusehen ist, während die festen Zellbestandteile nur die Konzentration der reagierenden Bestandteile, also die Massenwirkung, erhöhen<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Auch die Reduktion der Kohlensäure in der Pflanze dürfte nach O. Warburg\*<sup>1)</sup> auf gleichen physikalischen Adsorptionsbedingungen beruhen, wie die Atmung.

Bei den höheren Tieren fällt der Sauerstofftransport den roten Blutkörperchen zu, die in der Lunge, den Kiemen Sauerstoff aufnehmen, ihn an die Bedarfsstellen transportieren und kohlenensäurebeladen wieder zurückkehren. Der erwachsene Mensch nimmt täglich etwa 750 g Sauerstoff auf und gibt etwa 1000 g Kohlensäure durch die Lungen ab — in der Ruhe. Bei körperlicher Arbeit kann dieser Stoffumsatz um mehrere 100% gesteigert sein. Um diesen enormen Umsatz zu verstehen, müssen wir uns daran erinnern, daß die Grenzfläche Luft/Lungenoberfläche etwa 130 qm beträgt und daß schon in der Ruhe 6000 bis 10000 l Luft täglich diese Grenzfläche bestreichen, die in dieser Zeit mit rund 15 000 l Blut in Kontakt kommen, welche durch die Herzpumpe in ständigem Kreislauf durch die Lunge getrieben werden. Erinnern wir uns nun noch, daß 1 ccm Menschenblut rund 5 Milliarden Blutkörperchen enthält, so kommen wir bezüglich der Grenzflächen Luft/Blutkörperchen zu wahrhaft astronomischen Zahlen. Die Fähigkeit der Sauerstoff- bzw. Kohlensäureaufnahme und -abgabe ist dem Hämoglobin eigen. Früher glaubte man die Bindung zwischen Hämoglobin und Sauerstoff bzw. Kohlensäure als einen rein chemischen Vorgang deuten zu sollen. Dafür sprechen die Tatsachen, daß man sowohl Hämoglobin, als auch das sauerstoffbeladene Oxyhämoglobin kristallisiert darstellen kann. Die Bindung muß jedoch eine recht lockere sein, denn man kann durch Auspumpen einer Oxyhämoglobinlösung, ja selbst aus Oxyhämoglobinkristallen ziemlich allen Sauerstoff entfernen, die Sauerstoff- oder Kohlensäureaufnahme folgt also dem Gasdruck. Es war naheliegend, an eine Lösung des O bzw. der CO<sub>2</sub> im Hämoglobin zu denken; quantitative Untersuchungen zeigten hingegen, daß die Aufnahme von O bzw. CO<sub>2</sub> nicht proportional dem äußern Gasdruck erfolgt, wie es für die Lösung eines Gases in einer Flüssigkeit gemäß dem Henryschen Gesetz erforderlich gewesen wäre. Man fand vielmehr, daß bei kleinen Gasdrucken relativ viel O bzw. CO<sub>2</sub> aufgenommen wird, die Aufnahme jedoch bei höheren Drucken nachläßt; nachstehende Tabelle nach A. Loewy\*<sup>2)</sup> zeigt dies.

Sauerstoffspannung in mm	Sauerstoffsättigung in Prozenten bei einer CO <sub>2</sub> -Spannung von 5 mm
5	11
10	28,5
15	51
20	67,5
30	82
40	89
50	92,5
80	98
100	99
150	100

Man machte deshalb seit Donders die Annahme, daß es sich um eine Dissoziation handle, etwa wie bei kohlen-saurem Kalk, der bei höheren Temperaturen in CaO und CO<sub>2</sub> dissoziiert. Der Grad der Dissoziation ist abhängig

vom  $\text{CO}_2$ -Druck. — Insbesondere Chr. Bohr hat diesen Gedanken verfolgt und konnte auf Grund ziemlich komplizierter Annahmen eine angenäherte Übereinstimmung zwischen Theorie und Experiment erzielen. H. W. Fischer\*) und E. Brieger nehmen an, daß im Hämoglobin ein durch den organischen Komplex „geschütztes“ Eisen vorliegt, das in alkalischer Lösung ein Ferrat, also ein Superoxyd (analog dem Manganat) bildet, während es in einer durch  $\text{CO}_2$  sauer gemachten Lösung unbeständig ist und Sauerstoff abgibt. Eine weitere Erklärung bietet die Annahme von Wo. Ostwald\*<sup>3</sup>); daß die Aufnahme und Abgabe von O bzw.  $\text{CO}_2$  durch Hämoglobin und Blut eine Adsorption sei. Er vergleicht den Vorgang mit der Aufnahme von Gasen durch Kohle, Platinschwamm u. dgl. — Hier wie dort stellt sich ein reversibles Gleichgewicht ein, hier wie dort kann ein Gas durch das andere (O durch  $\text{CO}_2$  und umgekehrt) verdrängt werden; die Kurven, welche für die Aufnahme von O bzw.  $\text{CO}_2$  durch Hämoglobin bzw. Blut bei zunehmendem Gasdruck experimentell ermittelt sind, entsprechen den bekannten Adsorptionskurven. Vergleicht man die Abweichungen zwischen Theorie und Experiment, wenn man einmal die Bohrsche Dissoziationsformel, ein andermal die Wo. Ostwaldsche Adsorptionsformel in Anwendung bringt, so erweisen sie sich für letztere weit kleiner.

Bisher sprachen wir die O- und  $\text{CO}_2$ -Aufnahme von Hämoglobin, Blutkörperchen und Blut als identisch an; in Wahrheit sind die Vorgänge im Blut sehr kompliziert.

Die Aufnahme und Abgabe von Sauerstoff durch Hämoglobin können wir uns als einen relativ einfachen Vorgang vorstellen. Bereits bei Blutkörperchen und Blut stimmen Beobachtung und Berechnung nicht mehr so gut überein. Wo. Ostwald sagt: „Durchgängig werden diese Abweichungen dadurch charakterisiert, daß bei niedrigen Sauerstoffdrucken (etwa unter 25 mm Hg) die beobachtete Sauerstoffaufnahme beträchtlich geringer ist, als die nach der Adsorptionsformel zu erwartende.“ — Meines Erachtens findet diese Abweichung eine hinreichende Erklärung, wenn man die Lipoide der Blutkörperchen berücksichtigt. In ihnen ist O leichter löslich als in Wasser, und es liegt kein Grund vor gegen die Annahme einer Henryschen Verteilung in den Lipoiden bei wechselndem Gasdruck. Unter diesen Umständen müßte die Kurve für die Sauerstoffaufnahme im Blut sich zwischen der Adsorptionskurve und einer Geraden bei Henryscher Verteilung bewegen. Bei Betrachtung der von Wo. Ostwald aufgestellten Kurve (nach A. Loewy) finde ich diese Annahme bestätigt.

Die O- und  $\text{CO}_2$ -Aufnahme und -Abgabe finden beim Blut und Blutkörperchen eine weitere Komplikation durch die Blutsalze. Vermutlich wird durch sie die Struktur der betreffenden Kolloide beeinflußt, durch ihre Schrumpfung oder Quellung die atmende Oberfläche verkleinert oder vergrößert (E. Raab\*)).

Die den roten Blutkörperchen anhaftende Kohlensäure steht nun im Gleichgewicht mit den Salzen des Serums, insbesondere mit dem  $\text{HCO}_3$ -Ion;

bilden sich im Lauf des Lebensprozesses stärkere, nicht flüchtige Säuren, so wird die Kohlensäure entionisiert und entweicht durch die Lungen. Die Intensität der Lungenventilation, der Atmung, erweist sich als ein äußerst fein regulierter Automat, der gesteuert wird durch die Kohlensäurespannung des Blutes. Als Automat fungiert ein nervöser Apparat, das Atemzentrum, das auf jede Erhöhung der Kohlensäurespannung der es umspülenden Flüssigkeit mit verstärkter Lungenventilation reagiert.

Die Grenzschicht der Blutkörperchen ist impermeabel für Kationen, permeabel aber für Anionen, nämlich auch für Kohlensäure und Chlor. Die durch Oxydation an den Geweben gebildete Kohlensäure dringt in die Blutkörperchen ein, Chlor tritt zum Austausch aus. Die durch die Erythrozyten nach der Lunge transportierte Kohlensäure wird hier abgegeben; zum Austausch tritt wieder Chlor ein.

Das Gegenstück zu diesen Vorgängen ist Abgabe von Chlor bei der Magensekretion; diese kann sowohl in Form von NaCl wie von HCl geschehen. Mit der Cl-Sekretion steigt der Kohlensäuregehalt des Blutes und kann bei Erbrechen bedenkliche Werte erreichen.

---

Wenn wir die Form des Gaswechsels vom Standpunkt der Zweckmäßigkeit betrachten, so erkennen wir, daß der Adsorptionscharakter ihr am höchsten gerecht wird. Während Überfluß von Sauerstoff (bis zu 100%) in der Atemluft weder auf den O-Verbrauch noch auf den Gesamtstoffwechsel eine nachweisbare Wirkung hat, werden bei O-Mangel kleine Mengen mit Begierde aufgenommen und mit Zähigkeit festgehalten.

Die klinisch empfohlene Anwendung von O-Inhalationen findet nur dann eine Erklärung, wenn wir auch das Plasma berücksichtigen<sup>1)</sup>. Das Hämoglobin vermag aus einem O-reicheren Gemisch nur eine bestimmte maximale Menge aufzunehmen; die O-Aufnahmefähigkeit des Plasmas hingegen folgt dem Gasdruck. Es wäre schließlich auch daran zu denken, daß die Lipide der Blutkörperchen bei höherem Druck mehr Sauerstoff aufnehmen.

Außer dem Gaswechsel fällt der Lunge (neben Niere und Haut) auch eine erhebliche Rolle beim Wasserhaushalt zu. Tiere, die nicht oder wenig Wasser durch die Haut abgeben, wie z. B. der Hund, „schwitzen“ durch die Lunge (man sieht bei stärkerer Anstrengung den Hund stets heftig atmend mit offenem Maul).

Noch ziemlich ungeklärt ist die Rolle der Lunge bei der Salzverteilung; jedenfalls ist bemerkenswert, daß nach v. Monakow \*) bei Pneumonie die erkrankte Lunge einen auffallend hohen Kochsalzgehalt aufweist.

Ein normaler Gaswechsel kann nur stattfinden, wenn das Lungengewebe seine normale Elastizität besitzt. Vermag es, infolge mangelnder Elastizität bei der Ausatmung sich nicht mehr genügend zusammenzuziehen,

---

<sup>1)</sup> Dies gilt natürlich nicht bei CO-Vergiftungen.

so ergeben sich die Erscheinungen der allgemeinen oder lokalen Lungenblähung (Emphysem), wie sie bei Säuglingen, als anaphylaktische Erscheinung oder infolge lokaler entzündlicher Prozesse beobachtet werden (näheres siehe bei Schade\*<sup>9</sup>).

### Der Kreislauf und seine Störungen.

Bei den höheren Tieren wird das sauerstoffhaltige Blut von der Herzpumpe durch die Arterien und ihre Verästelungen in die Kapillaren getrieben und durch das Röhrensystem der Venen wieder zurückgesaugt. Für die Flüssigkeitsmenge, welche in diesem System kreist, ist maßgebend der treibende Druck der Pumpe, der Widerstand im Röhrensystem und die Viskosität der Flüssigkeit, des Blutes. — Da je nach den Anforderungen an die Sauerstoffversorgung (Ruhe, intensive Muskelarbeit) der Blutbedarf der Gewebe ein überaus wechselnder ist, so besteht ein sehr fein abgestimmter Regulationsmechanismus, welcher die Blutzufuhr regelt. Während man früher diese Regulation hauptsächlich dem Herzen zuschrieb (beschleunigte Pumptätigkeit und erhöhter Druck), haben neuere Forschungen erwiesen, daß den Gefäßen ein maßgebender Einfluß zukommt. Im Bereich des arbeitenden Organs erweitert sich das Lumen der Arterien und verengt sich das der Gefäße in den weniger beanspruchten Organen (davon ausgenommen sind stets das lebenswichtige Herz und Gehirn). Besonders aber tritt eine starke Erweiterung der Kapillaren ein.

Die Regulierung der Gefäßweite erfolgt über die Nervenbahnen durch die Dissimilationsprodukte bei der Tätigkeit der Organe und zwar durch die H-Ionen der Kohlensäure und der Milchsäure; wahrscheinlich außerdem durch gewisse Reizstoffe, von denen Spuren genügen und die ebenfalls bei den oxydativen Prozessen entstehen (W. R. Hess\*<sup>3</sup>). — A. Fleisch\*<sup>1</sup>) konnte zeigen, daß minimale Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration im Blut (von  $0,35 \cdot 10^{-7}$  auf  $1,06 \cdot 10^{-7}$ ) eine so intensive Gefäßerweiterung bedingten, daß das Stromvolumen um 100% und mehr wuchs. Und ferner bewiesen Fleisch\*<sup>2</sup>) und Winterstein\*<sup>1</sup>), daß z. B. die Atemgröße nicht durch die Kohlensäurespannung, sondern durch das  $p_H$  reguliert wird (vgl. auch Atzler und Lehmann).

Ein normaler Kreislauf kann nur dann statthaben, wenn die innere Reibung des Blutes, die Viskosität, in normalen Grenzen bleibt. — Diese schwankt allerdings bereits in ziemlichem Umfang und beträgt beim Menschen, an ungeronnenem Blut gemessen 4,05—6,8 (Wasser = 1). Bei Herzkranken wurden neben normalen Werten solche von über 14 bis zu 23,8 gefunden. Muskelarbeit, thermische und mechanische Reize üben einen Einfluß auf sie aus (H. A. Determann\*). Speichelabsonderung, Wassermangel und Schweißausbruch erhöhen, Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, sowie vermehrte Atemfrequenz erniedrigen die Viskosität (W. Scheitlin\*). Nach H. Blunschly sinkt die Blutviskosität mit jeder Nahrungsaufnahme, erreicht ein Minimum nach dem Mittagessen und steigt dann wieder in Schwankungen.

Die Differenzen an einem Tag und bei einer Person betragen 11,8%; doch variieren die Zahlen sehr an verschiedenen Tagen. — Längere vegetabilische und Milchkost setzen die Viskosität etwas herab. Forcierte Arbeit erhöht sie, ebenso wie Alkohol und Kaffee.

Auch durch Einführung gewisser Stoffe läßt sich die Blutviskosität beeinflussen; so erhöht nach W. Scheitlin\*) eine Gelatineinjektion von 0,15% der Blutmenge die Viskosität vorübergehend um 15%, Arecolin (0,1 subkutan) gar bis auf 36%, kutane Anwendung von Spirit. Sinap. bis zu 12%, während Aderlaß (bis zu 12%) und Derivantia in den ersten Stunden die innere Reibung herabsetzen (diese Ergebnisse sind an Pferden gewonnen). Viskositätsänderungen hat auch W. Scheitlin bei den verschiedensten Krankheiten (hauptsächlich am Pferd) beobachtet; ferner W. Frei\*) bei Pferdesterbe. Bei fieberhaften Erkrankungen der Lunge (infolge Kohlensäurestauung) und Pleura wurden besonders hohe Werte, bei Anämien besonders niedere (bis 2,3) beobachtet. Die Viskosität erreicht meist ihren Höhepunkt mit der Klimax und sinkt dann herab.

Alle diese Beobachtungen bilden ein wertvolles Material für eine zukünftige Erkenntnis der Beziehungen zwischen Blutviskosität und Pathologie; man kann sogar sagen, daß der Kenntnis der Blutviskosität heute schon eine gewisse prognostische Bedeutung zuzuschreiben ist.

Das Blut ist eine Suspension von Blutzellen in einer Flüssigkeit, dem Plasma. Für die innere Reibung einer solchen Suspension gilt die Heßsche Formel; die Viskosität ist danach abhängig von derjenigen des Plasmas und dem Volumen der Blutzellen. Eine solche Flüssigkeit folgt bei der Strömung durch enge Röhren und Kapillaren nur bei höherem Druck dem Poiseuilleschen Gesetz. — Nach diesem müßte bei gleichem Röhrendurchmesser die durchgeflossene Flüssigkeitsmenge proportional dem Druck sein. Untersuchungen von Rothlin\*<sup>1)</sup> ergaben jedoch bei feinen Kapillaren und niederem Druck (unter 15 cm Hg) eine geringere Durchflußgeschwindigkeit, als berechnet. In der Hauptsache ist dies dem Verhalten der Formelemente bei der Strömung zuzuschreiben. Hatschek\*<sup>6)</sup> hat dafür eine Berechnung aufgestellt, die aber noch nicht die komplizierten Verhältnisse bei der Blutströmung umfaßt. —

Der Einfluß der Blutzellen auf die innere Reibung des Blutes. Wie schon A. Gürber nachwies, quellen die roten Blutkörperchen bei Einleitung von Kohlensäure. H. J. Hamburger und von Limbeck haben diese Beobachtung an Kohlensäure sowie anderen Säuren bestätigt und eingehend analysiert. Die Volumzunahme der roten Blutkörperchen, welche im venösen Blut gegenüber dem arteriellen 5—15% beträgt, kann unter pathologischen Verhältnissen, z. B. bei der Erstickung, bis zu 30% steigen.

Die eingehendsten Untersuchungen in dieser Richtung haben dann A. von Korányi und J. Bence ausgeführt. Es ist das besondere Verdienst von A. von Korányi, die Ergebnisse auf die Kreislaufstörungen übertragen zu haben. Ihm verdanken wir auch eine äußerst lichtvolle Darstellung der



pathologischen Physiologie des Kreislaufs (A. von Korányi\*) und P. F. Richter II, 51 u. ff.).

Als Resultat können wir kurz zusammenfassen: Steigerung des Kohlen säuregehalts bedingt eine Quellung der roten Blutkörperchen, der der Hauptanteil an der Viskositätserhöhung des Blutes zuzuschreiben ist. Durch Zufuhr von Sauerstoff wird der Prozeß rückgängig gemacht.

Von großem Einfluß sind auch Salze und andere kristalloide Bestandteile: Kaliumsalze, Zucker und Harnstoff bedingen eine Zunahme im Wassergehalt des Blutes und eine Entquellung der Blutkörperchen (also Viskositätsabnahme). Natrium-, Kalzium- und Magnesiumsalze bedingen ebenfalls eine Verwässerung des Blutes, aber eine Quellung der Blutkörperchen.

Bedeutungsvoll ist auch die Zahl der Blutkörperchen. Sinkt die Zahl der Blutkörperchen (z. B. bei Blutverlusten oder Aderlaß mit nachfolgender Salzwasserinfusion), so sinkt die Blutviskosität; steigt sie z. B. bei Polyzythämie oder durch die Vermehrung der Blutzellen im Höhenklima, so steigt die Viskosität unverhältnismäßig an. —

Dies gilt nicht nur für die roten Blutkörperchen, sondern auch für die Leukozyten. Bei Leukozytose sind die roten Blutkörperchen stark vermindert, die Leukozyten vermehrt; trotzdem findet man meist normale Blutviskosität.

Bei der Einverleibung mancher körperfremder Stoffe kann das Plasma eine erhebliche Viskositätsänderung erleiden. So fand P. Adam, daß Jodide in höherem, Bromide in geringerem Grad die Viskosität herabsetzen. Es war naheliegend, manche therapeutischen Erfolge bei Darreichung von Jodalkalien (insbesondere bei Arteriosklerose) auf die Verminderung der inneren Reibung zurückzuführen. Bezügliche Versuche am Menschen haben jedoch noch keine eindeutigen Resultate ergeben (P. Adam, H. A. Determann\*), O. Müller\*) und R. Inada).

Die im Organismus möglichen Harnstoffkonzentrationen dürften, soweit ich den Zahlen von G. Moruzzi\*) entnehme, keinen Einfluß auf die innere Reibung des Plasmas haben.

Soweit uns die von Wo. Pauli und H. Handovsky gefundenen Daten Unterlagen bieten, müßte eine vermehrte Ionisation des Plasmaeiweißes auch eine Viskositätserhöhung zur Folge haben; eine Eiweißionisation kann bedingt sein durch Veränderung der H-Ionenkonzentration.

Diese ist jedoch nach S. 347 so gering, ja sie ist kaum nachweisbar gegenüber der Viskositätssteigerung des Blutes, welche bei gleicher Erhöhung der H-Ionenkonzentration durch die Quellung der Blutkörperchen bedingt wird.

Die Viskosität des Gesamtplasmas belehrt uns aber keineswegs über seine Viskosität an der Grenzfläche zwischen Gewebe und Blut; die Reibung an dieser Grenzfläche ist für die Blutbewegung in erster Linie maßgebend.

Wie liegen nun die Verhältnisse an dieser Grenzfläche? Das Plasma hat nicht die Eigenschaften einer typischen Flüssigkeit; es verhält

sich vielmehr wie ein strukturierter elastischer fester Körper, wobei der Grenzfläche Gewebe/Plasma ein erheblicher Einfluß zufällt. — Kompliziert werden die Vorgänge noch weiter durch die Säureproduktion der Gewebe. Das Blut hat einen Wasserstoffwert von  $0,35$  bis  $0,75 \cdot 10^{-7}$ ; Gewebesäfte hingegen nach L. Michaelis \*) und Kramsztyk  $1,5$  bis  $10 \cdot 10^{-7}$  (maximaler Wert). Das arbeitende Gewebe hat somit ausgesprochen sauren Charakter. Somit muß an der Grenzfläche Gewebe/Blut eine Ionisation des Eiweißes und damit eine Erhöhung der Reibung stattfinden. Die Reibung muß um so größer sein, je mehr die oxydativen Prozesse in der Zelle gestört sind, d. h. je weniger die Oxydation bis zu dem Endprodukt, der schwachen  $\text{CO}_2$ , führt, je mehr Säuren mit hoher Dissoziationskonstante gebildet werden. — Die Reibung an der Grenzfläche, d. h. die Eiweißionisation, wird ferner dann groß sein, wenn das Blut bereits stark mit  $\text{CO}_2$  gesättigt ist, d. h. wenn der Bindung der aus den Geweben in das Blut diffundierenden sauren Produkte nicht so viel Alkali zur Verfügung steht, wie unter normalen Verhältnissen.

Prüfen wir nun die Richtigkeit dieser Annahme an den uns zur Verfügung stehenden Tatsachen<sup>1)</sup>.

Aus den vorigen Seiten geht hervor, daß die Anhäufung von  $\text{CO}_2$  die Blutviskosität steigert, doch können wir daraus nicht erkennen, wie daran die Quellung der Blutkörperchen, inwieweit das H-Ionenkonzentrationsgefälle an der Grenzfläche Gewebe/Blut daran beteiligt sein könnten. Einen gewissen Einblick gewinnen wir indirekt aus Versuchen über Säureintoxikationen. A. Loewy \*) und E. Münzer bestimmten das  $\text{CO}_2$ -Aufnahmevermögen des Blutes von normalen Tieren und von solchen, die mit Salzsäure vergiftet waren. Es zeigte sich folgendes:

Normales Blut	
$\text{CO}_2$ -Spannung	$\text{CO}_2$ -Bindung
2,196 %	28,43 Vol. %
3,290 „	34,75 „ „
Blut eines säurevergifteten Tieres	
3,630 %	7,37 Vol. %
6,143 „	17,88 „ „
7,530 „	22,26 „ „

Die  $\text{CO}_2$ -Spannung muß also beim säurevergifteten Tier weit höher sein, um die gleiche Aufnahme im Blut zu erzielen, wie beim normalen, d. h. es steht den aus dem Gewebe eindiffundierenden sauren Produkten nicht mehr so viel Alkali zur Absättigung zur Verfügung, wie beim normalen Tier.

<sup>1)</sup> Es sei hier nur angedeutet, daß der Unterschied in der Reaktion zwischen Blut und Geweben eine Potentialdifferenz bedingt, die der Blutbewegung Widerstand leisten muß. Er muß um so größer sein, je steiler das Gefälle der H-Ionenkonzentration ist. Leider fehlen die experimentellen Unterlagen, um meine Annahme rechnerisch zu begründen.

Ähnliche Verhältnisse werden sich aber auch bei abnormer Säurebildung im Gewebe ergeben. Nämlich bei großer Muskelarbeit mit Überproduktion von Milchsäure, im Fieber, wo Kraus bei Typhus, Erysipel, Scharlach und kontinuierlich fiebernder Tuberkulose die Blutalkaleszenz (gemessen an aus-pumpbarer  $\text{CO}_2$ ) ein halb bis ein drittel der normalen fand, im Hungerzustand, im Coma, besonders im Coma diabeticum, mit seiner Überproduktion von Oxybuttersäure; oder überhaupt bei Diabetes mellitus. Kraus fand in schweren Fällen statt 30—36 Volumenprozent  $\text{CO}_2$  nur 12,4 und 9,8, und O. Minkowsky einmal gar nur 3,3 Volumenprozent.

In allen Fällen von Respirationsstörungen müssen wir auf Grund dessen annehmen, daß nicht nur die Anhäufung von  $\text{CO}_2$  im Blut, sondern auch die unvollständige Oxydation in den Geweben infolge O-Mangel zu den Kreislaufstörungen Veranlassung gibt.

Besonders interessant erscheint mir folgender Beleg. Wir wissen, daß bei Fettsucht die oxydativen Kräfte der Gewebe herabgesetzt sind, so daß die Fette nicht mehr angegriffen werden. Gerade beim Fettsüchtigen aber gehören Kreislaufstörungen zu den regelmäßigen Erscheinungen.

Dem Kliniker ist es bekannt, daß sich in solchen Fällen verminderter Blutalkaleszenz Kreislaufstörungen durch reichliche Zufuhr von Alkalien beheben lassen.

Ich bin mir vollkommen klar darüber, daß sich die angeführten Tatsachen auch durch die Viskositätserhöhung infolge Quellung der Blutkörperchen erklären lassen, und daß experimentelles Material, welches die beiden Erscheinungen trennt, nicht vorliegt. Mein Zweck ist nur, bei der organischen Weiterentwicklung der bisherigen Anschauungen einen neuen Gesichtspunkt auf Grund kolloidchemischer Tatsachen einzuführen, nämlich: An der Grenzfläche Gewebe/Blut kann eine erhöhte H-Ionenkonzentration auftreten und infolge Eiweißionisation eine höhere Reibung bedingen. Die Erhöhung der H-Ionenkonzentration kann veranlaßt sein durch die Verminderung der Blutalkaleszenz oder durch Störung der oxydativen Prozesse in den Geweben, so daß manche Kreislaufstörungen als Stoffwechselkrankheiten bezeichnet werden müssen. Die Möglichkeit einer erhöhten Reibung infolge der Veränderung der Potentialdifferenz zwischen Blut und Gewebe wurde angedeutet.

Gerade durch die Störung der oxydativen Prozesse in den Geweben wird auch eine Quellung derselben bedingt, die eine Wasserentziehung aus dem Blut und damit eine Viskositätserhöhung desselben zur Folge hat. Wir erkennen somit einen engen Zusammenhang zwischen der Blutviskosität und den Fragen, welche wir in dem Kapitel über das Ödem (s. S. 251 u. ff.) besprochen haben.

Kreislaufstörungen können bedingt sein durch einen Fehler am Motor, am Herz, durch eine Veränderung des Röhrensystems, der Arterien, Venen oder Kapillaren oder schließlich durch eine Zunahme der Blutviskosität. Voraussetzung für einen normalen Kreislauf ist ein vollkommen

elastisches Kreislaufsystem, wie es dem gesunden jugendlichen Organismus zukommt. Läßt die Elastizität der Gefäßwände, insbesondere der Arterien, sowie des Herzens, welche die stärksten Druckschwankungen auszugleichen haben, nach, so treten Kreislaufstörungen ein. Im normalen Ablauf des Lebens vermindert sich die Elastizität der Kreislauforgane mit dem Alter (Arteriosklerose), doch können auch Infektionskrankheiten (Syphilis) Anlaß dazu geben. Das junge Gefäß ist elastisch. Wird die jugendliche Aorta (an der Leiche) durchschnitten, so ziehen sich die Enden um viele Zentimeter zurück; bei Durchschneidung der alten, insbesondere der arteriosklerotischen Aorta, entfernen sich die Gefäßränder nur wenig oder bleiben dicht beieinander liegen. Das Gefäß ist unelastisch geworden. —

Jede Abweichung in der inneren Reibung des Blutes muß in erster Linie auf das Herz, in zweiter auf das Röhrensystem zurückwirken. Nachdem, was wir bisher sahen, kann somit eine mangelhafte Herzfunktion als primäre Ursache die Blutviskosität erhöhen (durch mangelhafte Sauerstoffversorgung), oder eine erhöhte Blutviskosität, infolge Stoffwechselstörung in den Geweben, als primäres Moment, kann sekundär eine Herzaffektion zur Folge haben. Wir erkannten, daß die Säurebildung der Gewebe, insbesondere die  $\text{CO}_2$ -Anreicherung, für die Erhöhung der Blutviskosität mit verantwortlich ist. Es wäre jedoch ein großer Irrtum, wenn man glaubte, daß sich das Spiel der Vorgänge im Organismus bei Kreislaufstörungen in die einfache Formel zusammenfassen ließe, die wir im vorigen gegeben haben. — Eine weitere Darlegung der komplizierten Verhältnisse sowie der therapeutischen Beeinflussung würde weit über den Rahmen dieses Buches hinausgehen, zumal sich die meisten Erscheinungen kolloidchemisch noch nicht fassen lassen. Die Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, die Erhöhung von deren Cl-Gehalt usw., das gesamte Spiel der Dekompensation und Kompensation des Kreislaufes, sind Fragen, die sich beim heutigen Stand unserer Kenntnisse eher dem Künstlerauge des Klinikers als dem des mit Zahlen rechnenden Forschers offenbaren.

## Resorption und Sekretion.

Bei der normalen Ernährung gelangen in den Magendarmkanal Wasser und Nahrungsstoffe. Letztere erfahren unter dem abwechselnden Einfluß von  $\text{OH}$ -Ionen (im Speichel),  $\text{H}$ -Ionen (im Magen) und  $\text{OH}$ -Ionen (im Darm) eine Quellung und werden durch Fermente in den kristalloid-gelösten Zustand überführt. So sind sie in der Lage, durch die Darmmembran mit dem Wasser in das Körperinnere zu gelangen, sie werden resorbiert. Überschüssiges Wasser und unbrauchbare Kristalloide werden aus den Drüsen ausgeschieden (Exkretion). — Bleiben wir bei dieser in groben Strichen gezeichneten Skizze, so erscheint die Sekretion, wie sich M. H. Fischer ausdrückt, als das Spiegelbild der Resorption. Es gibt also Organe, welche Lösungen aufzunehmen, und solche, welche sie auszuschcheiden vermögen. Nun wissen

wir aus früheren Kapiteln, daß der Organismus aufs äußerste bestrebt ist, seinen normalen Quellungszustand aufrechtzuerhalten; es müssen somit in den Resorptionsorganen besondere Vorgänge stattfinden, die jenen in den sezernierenden Drüsen entgegengesetzt verlaufen. Diese sieht M. H. Fischer in den oxydativen Prozessen der Zelle und im Blutkreislauf. Die tätige Zelle, welche Säure produziert, hat, ebenso wie das kohlen säurereiche venöse Blut, eine erhöhte Quellungs fähigkeit, nimmt Wasser auf, resorbiert; das arterielle Blut ebenso wie die reichlich mit Sauerstoff versorgte ruhende Zelle hat Überschuß an Wasser, sezerniert. So sieht M. H. Fischer in der Verschiedenheit der Sauerstoffversorgung eines Organs die Vorbedingung für die Vorgänge der Resorption und Sekretion, E. Wert heimer in der gerichteten Permeabilität der Membrane (vgl. S. 373).

---

## Kapitel XIX.

### Resorption.

(Vgl. auch IV. Teil, Abschnitt „Purgantia“.)

Die Aufnahme von Nahrungsstoffen oder körperfremden Substanzen bewirkt einen Lösungsstrom, welcher vom Darm seinen Ausgang nimmt, den Körper durchfließt, dort Stoffe abgibt und aufnimmt und schließlich neben den übrigen Drüsen, vor allem durch die Nieren die überflüssig gewordenen Kristalloide ausscheidet.

Doch auch von anderen Stellen aus können Stoffe in den Körper übergehen: durch Haut und Schleimhaut, aus Bauchhöhle und Pleura, sei es, daß sich Exsudate angesammelt haben und aufgesogen werden, oder daß durch Injektion von außen Stoffe eingebracht wurden. Die Wasseraufnahme mancher Tiere erfolgt nur von der Haut aus, so z. B. die des Frosches. Subkutane, intramuskuläre und intravenöse Injektionen werden gemacht, um dem Körper unter Umgehung des Darmes Stoffe zuzuführen. Die Aufsaugung von Stoffen, welche auf diesem Wege in den Organismus gelangen, bezeichnet man als parenterale Resorption.

#### Darmresorption.

Außer den Flüssigkeiten, welche mit der Speise in den Darm gelangen, werden täglich bei einem erwachsenen Menschen in den Darm ergossen: 700—1000 ccm Mundspeichel, 600—900 ccm Galle, 600—800 ccm Pankreas saft, 1000—2000 ccm Magensaft, 200 ccm Darmsaft; im ganzen also 3,1—4,9 l. Da von diesen Flüssigkeiten beim gesunden Menschen kaum 400—500 ccm mit dem Kot entleert werden, so findet normalerweise im Darm eine Rückresorption von 2,7—4,5 l statt. — Dazu kommen noch 1—1,5 l Nahrungsflüssigkeit, so daß der Darm täglich ca. 6 l aufzusaugen hat, eine ganz gewaltige Leistung.

Mit dem Wasser werden auch die gelösten Stoffe aufgesogen. Da jedoch die gesunde Darmmembran, außer für äußerst fein emulgierte Fette, undurchlässig für Kolloide ist, so hat der Verdauungstraktus die Aufgabe, die Nahrungsstoffe mit Hilfe der Verdauungsfermente in eine leicht diffusible Form überzuführen.

Der Darm ist ein Schlauch, eine Membran, welcher das Körperinnere von den eingeführten Nahrungsstoffen und den Verdauungssekreten trennt. Aufgabe der Forschung ist es, zu erkennen, welche Kräfte jene Lösungen von Kristalloiden durch die Darmmembran treiben. — Lange Jahre glaubte man, daß hierfür osmotische Kräfte in Betracht kämen. Diese Vorstellung erwies sich als ein schweres Hindernis für jeden weiteren Fortschritt, denn sie lenkte den Blick in eine Richtung, in der keine Aussicht auf Erfolg lag. — Erst die Erkenntnis, daß Quellung und Entquellung die dominierenden Faktoren bei der Resorption sind, machte zahlreiche bisher unverständliche Versuchsergebnisse plausibel.

Die Erkenntnis von der Bedeutung der Quellung bei der Resorption rührt allerdings schon von F. Hofmeister her. Er sagt: „Ist ja doch der eigentlich resorbierende Apparat, das Darmepithel, mit Quellbarkeit ausgestattet<sup>1)</sup>.“

**Resorption von Wasser und Lösungen.** Werden Wasser oder verdünnte Salzlösungen in eine Darmschlinge gebracht, so werden sie mehr oder minder rasch aufgesogen. Verhielte sich der Darm etwa wie eine Pergamentmembran und erfolgte die Resorption der Flüssigkeiten durch den osmotischen Druck der Körpersäfte, so müßte Wasser am raschesten resorbiert werden. Dies ist jedoch nicht der Fall. Nach G. O. Gumilevskij\*) wird reines Wasser schlechter aufgesogen als eine 0,25%ige NaCl-Lösung. Der Darm verhält sich also ebenso wie Gelatine, die in einer Salzlösung stärker quillt als in reinem Wasser.

Komplizierter wird die Erscheinung, wenn wir die Aufnahme von Wasser und Salz bei hypo- und hypertonen Salzlösungen quantitativ verfolgen. Wir wählen dazu den Versuch von M. Heidenhain, der in die Dünndarmschlinge eines Hundes Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration einführte und sie 15 Minuten lang darin beließ.

Versuch	eingeführt			entleert		
	ccm	% NaCl	Gesamtmenge NaCl	ccm	% NaCl	Gesamtmenge NaCl
1	120	0,3	0,36 g	18	0,60	0,108 g
2	120	0,5	0,6 „	35	0,66	0,23 „
3	117	1,0	1,17 „	75	0,90	0,67 „
4	120	1,46	1,75 „	109	1,20	1,31 „

<sup>1)</sup> Ich möchte hier die Vermutung einschalten, daß manche Gifte, welche die sog. „physiologische Komponente“ bei der Darmresorption ausschalten sollen, wie NaFl, Osmiumsäure u. a., besonders auch die Quellbarkeit verändern.

Ein Blick genügt, um zu erkennen, daß auch dieser Versuch durch die osmotischen Verhältnisse nicht erklärbar ist. Im wenig quellbaren Pergamentschlauch, der von physiologischer Kochsalzlösung umgeben ist, müßte bei Versuch 3 und 4 die entleerte Wassermenge größer als 117 bzw. 120 ccm (statt 75 bzw. 109 ccm) sein. Der Vorgang wird aber sofort klar, wenn wir die Resorption gleichzeitig als einen Quellvorgang auffassen. Wir wissen von S. 75 u. ff., daß nach F. Hofmeister eine gequollene Gelatine aus einer verdünnten Salzlösung mehr Salz als Wasser aufnimmt, und daß bei Gegenwart von NaCl die Wasseraufnahme stärker ist als in reinem Wasser.

Eine weitere Erläuterung erfährt jener Befund durch die Versuche von M. Oker-Blom\*), der zeigte, daß Serum eine hypertonische Kochsalzlösung leichter aufnimmt als eine isotonische.

Aus obiger Tabelle sehen wir auch, daß konzentriertere Kochsalzlösung, die entquellend wirkt, nur langsam resorbiert wird.

Betrachten wir die Resorption bei weiteren Salzen, so finden wir, daß diejenigen, welche die Quellung von Fibrin, Gelatine usw. am meisten begünstigen, auch die Wasserresorption im Darm am meisten fördern. Nun besteht ein weiterer Parallelismus zwischen Diffusionsgeschwindigkeit und Quellungsförderung.

Aus den Versuchen von R. Hoerber\*<sup>1)</sup> sowie G. B. Wallace\*) und A. R. Cushny ergeben sich folgende Reihen:

Diffusionsgeschwindigkeit<sup>1)</sup>:  $\text{HPO}_4, \text{SO}_4 < \text{Fl} < \text{NO}_3 < \text{J} < \text{Br} < \text{Cl}$ ,  
 Resorptionsgeschwindigkeit:  $\text{Fl} < \text{HPO}_4, \text{SO}_4 < \text{NO}_3 < \text{J} < \text{Br} < \text{Cl}$ ,  
 Diffusionsgeschwindigkeit:  $\text{Mg} < \text{Ca} < \text{Ba} < \text{Na} < \text{K}$ ,  
 Resorptionsgeschwindigkeit:  $\text{Ba} < \text{Mg}, \text{Ca} < \text{Na}, \text{K}$ .

Danach gehen Diffusions- und Resorptionsgeschwindigkeit im großen ganzen parallel. Fl und Ba sind starke Protoplasmagifte, es darf uns daher nicht wundern, daß sie eine Ausnahme bilden und die Resorption aufheben.

Ähnliche Beziehungen zwischen Diffusionsgeschwindigkeit und Resorbierbarkeit wurden für eine Reihe organischer Salze und einige Nichtelektrolyte erkannt.

Man kann somit sagen: langsam diffundierende Stoffe werden langsam resorbiert, und solche Elektrolyte, welche entquellen, dürften nicht nur sich selbst, sondern auch anderen Stoffen den Weg verlegen, der Resorption entgegen wirken; bei den rasch diffundierenden und quellungsbegünstigenden Stoffen ist das Gegenteil der Fall; wir schließen das aus den Versuchen von F. Hofmeister und seinen Schülern, sowie von H. Bechhold und J. Ziegler.

Die Bedeutung der Quellung macht sich besonders dann bemerkbar, wenn wir zwei verschiedene Stoffe gleichzeitig resorbieren lassen. Wir führen

<sup>1)</sup> Für J, Br und Cl ist statt Diffusionsgeschwindigkeit der Diffusionsweg in Gallerten eingesetzt.

als Beleg einige Versuche von Katzenellenbogen\*) an. Es wurden gleichzeitig mit Kochsalz Glykokoll und Azeton, die die Quellung sicher nicht begünstigen — letzteres wirkt eher entquellend —, und Harnstoff, der in hohem Maß quellend wirkt, eingeführt.

Ver- such	eingeführt		entleert	
		ccm	ccm (Mittel)	% NaCl
1	Glykokoll + 0,45 % NaCl	50	36	0,332
2	Azeton + 0,45 % NaCl	50	15,5	0,631
3	Harnstoff + 0,45 % NaCl	50	17	0,496

Wir ersehen daraus, daß die NaCl-Resorption bei Gegenwart von Harnstoff die günstigste war, denn trotz der enormen Einengung des Flüssigkeitsquantums ist die Kochsalzkonzentration nur unbedeutend gestiegen. Es stimmt dies überein mit den Ergebnissen der Versuche von H. Bechhold und J. Ziegler\*<sup>2</sup>), wonach Harnstoff im allgemeinen die Diffusion in Gelatine- und Agargallerte begünstigt. — Wenn wir dem Azeton eine ähnliche Eigenschaft wie Alkohol vindizieren, so würde auch die überraschend starke Wasserresorption in obigem Versuch eine Erklärung finden; denn, wie S. 77 erwähnt, erhöht ein bestimmter Gehalt an Alkohol das Quellungsvermögen von Gelatine. Auch für die leichte Resorption der Eiweißspaltungsprodukte mit ihrem Gehalt an Aminosäuren gewinnen wir auf Grund dieser Betrachtungen neue Gesichtspunkte.

Aus obigem Versuch können wir aber noch mehr herauslesen. Wir sehen nämlich, daß bei Versuch 1 der Kochsalzgehalt der eingeführten Lösung sich vermindert hat, obgleich der NaCl-Gehalt des Blutes höher (ca. 0,6%) ist; es ist somit entgegen dem osmotischen Druck NaCl in den Darm gedrungen. Die Erklärung ergibt sich aus dem vorher Gesagten. — Bei Versuch 2 ist das Gegenteil eingetreten; der osmotische Druck ist höher als im Blut; offenbar nehmen hier unter der Einwirkung des Azetons die quellungsfähigen Elemente weniger NaCl auf.

Auch daß nach Otto Cohnheim eine in eine Dünndarmschlinge gebrachte hypotonische Traubenzuckerlösung sich an Traubenzucker konzentriert, kann uns nicht überraschen; wissen wir doch aus den gleichen Versuchen, daß der an sich langsam diffundierende Traubenzucker die Durchlässigkeit von quellbaren Gallerten vermindert und sich damit den eigenen Weg verlegt.

Stoffe, die selbst eine starke Quellungsfähigkeit besitzen, wie z. B. Agar, hindern in hohem Grad die Wasserresorption.

Offen bleibt nun die Frage, wieso das durch Diffusion oder Quellung vom Darm aufgenommene Wasser stets wieder daraus entfernt wird, wieso der Darm stets wasseraufnahmefähig bleibt. Hierfür scheint mir die von Martin H. Fischer\*) aufgestellte Theorie wertvolle Handhaben zu bieten.



Er geht von dem Gedanken aus, daß das kohlenensäurehaltige venöse Blut das Bestreben hat, zu quellen, d. h. Wasser aufzunehmen, das arterielle Blut hingegen, zu entquellen. Er zeigt, daß die Arterien des Mesenteriums sich in ein kapillares Netzwerk spalten, das unmittelbar unter dem Darmepithel liegt und als stark kohlenensäurehaltiges Blut sich in die Pfortader ergießt. Nach v. Limbeck, A. Gürber und H. J. Hamburger erfahren rote und weiße Blutkörperchen eine Volumenvermehrung von 5—15%, wenn sie aus dem arteriellen in venöses Blut übergehen. Danach vermag ein Liter Blut, das den Darm durchfließt,  $17\frac{1}{2}$  ccm Wasser aufzunehmen, wenn man für die Wasserentziehung nur die Blutkörperchen verantwortlich machen wollte. Auf Grund dessen, nimmt M. H. Fischer an, entzieht das venöse Blut der Darmschleimhaut so lange Wasser, als solches noch vorhanden ist<sup>1)</sup>.

So einleuchtend auch die bisher gefundenen Tatsachen die Resorptionsvorgänge erklärten, so dürfen wir doch nicht übersehen, daß sie das Resultat von Versuchen sind, die mit dem natürlichen Eintritt der Nahrungsstoffe usw. per os nichts gemein haben. Daraus ergeben sich einige Widersprüche. Die lebende Darmwand ist auch kein geschlossener Schlauch, sondern sie ist von Lösungen durchflossen. Man muß sich daher fragen, ob nicht manche Erscheinungen am lebenden Tier ganz anders verlaufen. Es sei hier der wichtige Befund Loepers\*) registriert: Wenn Salzlösungen beliebiger Konzentration per os eingeführt werden, so werden sie auf ihrem Weg soweit konzentriert oder verdünnt, daß sie nahezu isotonisch in den Darm gelangen. Es müssen somit in praktischer Hinsicht alle diejenigen Schlußfolgerungen gestrichen werden, welche auf der Annahme einer hypo- oder hypertonen Salzlösung basieren<sup>2)</sup>. — Die pharmakologisch sich anschließenden Ergebnisse s. S. 476 u. ff.

Innerhalb des Darmes kann allerdings der osmotische Druck mit der enzymatischen Aufspaltung der Nahrungsstoffe stark wechseln, und es war zunächst nicht einzusehen, warum nicht bei niederem osmotischen Druck Blutsalze oder kristalloide Eiweißspaltstücke aus dem Körperinnern in das Darmlumen zurückdiffundieren sollten. Drei weitere wichtige Feststellungen sind die von H. J. Hamburger\*), von E. Wertheimer\*) und von Girard\*). Ersterer zeigte, daß es möglich ist, Membranen herzustellen, die in der einen Richtung eine andere Durchlässigkeit haben als in der entgegengesetzten. E. Wertheimer begründete die gerichtete Permeabilität an lebenden Membranen.

<sup>1)</sup> Die Fischersche Theorie bietet meines Erachtens auch wertvolle Stützen für die Erklärung des Nerveneinflusses bei sekretorischen und resorptiven Vorgängen. So möchte ich zur Erwägung geben, ob nicht die nervösen Diarrhöen zum Teil auch auf erhöhte arterielle Durchströmung des Mesenteriums zurückzuführen sind. Es ist naheliegend, Diarrhöen bei entzündlichen Prozessen des Darmes ebenfalls als die Folge vermehrter Versorgung mit arteriellem Blut anzusehen.

<sup>2)</sup> Dies schließt jedoch meines Erachtens keineswegs aus, daß bei Einführung von Nahrung der Darminhalt meist hypertenisch ist, da durch die Verdauung im Darm ununterbrochen Kristalloide entstehen.

Wir können uns auf Grund dieser Versuche vorstellen, daß Kristalloide aus dem Darmlumen in der Richtung der Darmperipherie eintreten, jedoch keine Blutkristalloide in das Darmlumen zurückdiffundieren können. Es bleibt hierbei eine offene Frage, ob jene kleinen NaCl-Mengen, welche man bei Resorptionsversuchen im Darm findet, aus der Sekretion der Darmdrüsen stammen, oder ob jene Semipermeabilität der Darmmembran in der Richtung zum Darmlumen eine nur beschränkte ist.

Ebenfalls von größter allgemeiner Bedeutung ist die Untersuchung von Girard. Die eingehende theoretische Begründung würde hier zu weit führen. Es sei nur folgendes angedeutet: Füllt man eine Salzlösung z. B. in eine Schweinsblase und hängt sie in Wasser, so ist die Diffusionsgeschwindigkeit eine ganz verschiedene, je nachdem die Salzlösung neutral, ganz schwach alkalisch oder schwach sauer ist. Der Grund dafür ist darin zu suchen, daß die Membran nun der Sitz einer elektromotorischen Kraft ist. Wir schließen hieraus, daß durch die Änderung der Reaktion zu beiden Seiten der Darmmembran die Diffusion verändert bzw. reguliert werden kann; so ist z. B. bei alkalischer Reaktion, wie sie ja im Darm herrscht, die Diffusion in der Richtung nach dem Körperinnern sehr stark gesteigert.

Wir sind bisher von der Voraussetzung ausgegangen, daß die Darmwand eine Membran von gleichmäßigem Gefüge sei. Dies ist nun nicht der Fall, wie schon ein Blick auf einen mikroskopischen Schnitt und eine einfache Überlegung lehrt. Der Darm ist wie jedes andere Organ aus Zellen aufgebaut, und wir wissen, daß die Zelle nur beschränkt durchlässig für Kristalloide ist. Für die Resorption der bisher betrachteten Kristalloide muß also noch ein bequemerer Weg als durch die Zellen hindurch offen stehen; sie muß auch interzellulär erfolgen. — Anders bei lipoidlöslichen Stoffen: sie werden auch intrazellulär resorbiert, z. B. Äthylalkohol weit rascher als Kochsalzlösung. Eine reiche Zahl von Versuchen R. Hoebers hat die Richtigkeit dieser Annahme im großen ganzen bestätigt.

Die kolloidchemische Betrachtung der Darmresorption hat bereits Ergebnisse für die Pathologie gehabt.

Insbesondere haben E. Mayerhofer\*) und E. Přibram in einer Reihe wertvoller Untersuchungen Quellungs Zustand und Quellungsvermögen des normalen und des pathologisch veränderten Darms geprüft. Während sie den normalen und besonders den akut enteritischen Darm stark gequollen und letzteren erhöht durchlässig für Kristalloide fanden, erwies sich der chronisch enteritische Darm, der bereits in bindegewebiger Atrophie begriffen ist, als sehr wenig quellbar; dadurch war ein weit geringerer Durchtritt gelöster Stoffe bedingt. — Auch außerhalb des Organismus vermochten sie an ausgeschnittenen Darmstücken durch künstliche Quellung eine erhöhte Durchlässigkeit für KCl, NaCl, Dextrose zu erzeugen, wie sie dem Darm bei akuter Enteritis eigen ist. Umgekehrt gelang es, durch mäßige Austrocknung (Entquellung) die Permeabilität der Darmstücke herabzusetzen, entsprechend der chronischen Enteritis. Durch wasserentziehende Mittel (Alkohol, Tannin)

war es möglich, die großen Permeabilitätsunterschiede zwischen dem akut- und chronisch enteritischen Darm auszugleichen. In besonders hohem Grad erhöht Zucker (Dextrose) die Permeabilität der Darmwand.

Damit finden die von H. Finkelstein erhobenen klinischen Befunde über Intoxikationen durch zuckerreiche Nahrungsgemische (bei Kindern) eine kolloidchemische Bestätigung.

Von einer eingehenderen Untersuchung der Magenresorption können wir hier absehen. Die Zahl der experimentellen Beobachtungen ist nicht allzu groß, und sie geben uns vom kolloidchemischen Standpunkte kein heute schon verwertbares Material.

So steht z. B. beim Magen fest, daß er kein Wasser resorbiert (v. Mering), daß dagegen gelöste Substanzen (Salze, Kohlenhydrate, Eiweißkörper) von einer „bestimmten Konzentrationsschwelle“ an resorbiert werden. (Literatur vgl. bei H. Strauß\*<sup>1</sup>) und W. Róth\*) und H. Strauß.)

### Parenterale Resorption.

Am zahlreichsten sind die Forschungen über die Resorption aus serösen Höhlen. — Handelt es sich um die Resorption von Exsudaten, so wäre zunächst die Frage aufzuwerfen, unter welchen Umständen überhaupt Exsudate entstehen können. Normalerweise läßt der Organismus keine Flüssigkeit in den serösen Höhlen ansammeln. Wir müssen deshalb eine Permeabilitätsänderung der auskleidenden Membranen annehmen oder eine Entquellung des umgebenden Gewebes.

Auf Grund der M. H. Fischerschen Versuche ist wohl die letztere Annahme als richtig zu betrachten. Bringt man nämlich in die Bauchhöhle z. B. eines normalen lebenden oder toten Meerschweinchens Wasser oder eine verdünnte Salzlösung, so wird die Flüssigkeit binnen kurzem resorbiert. Konzentrierte Salzlösungen hingegen, sowie Lösungen der Salze, welche auf Fibrin, Gelatine usw. entquellend wirken (z. B. Natriumsulfat, -zitat, -tartrat) werden nicht resorbiert oder vermehren gar ihr Volumen, indem aus dem Körper Flüssigkeit in die Bauchhöhle tritt. Spritzt man Eiweißlösung in die Bauchhöhle, so wird davon binnen einer Stunde nur sehr wenig resorbiert. Die Gewebe, welche die Bauchhöhle umkleiden, verhalten sich also in diesen Fällen ebenso wie jedes tote quellungsfähige Kolloid, und es besteht kein Unterschied zwischen Darm und Peritonealhöhle. — Nicht ganz so eindeutig sind die Ergebnisse, wenn Glyzerin oder Zuckerlösung in die Bauchhöhle gespritzt werden. Während diese auf die Quellung von Fibrin nur geringen Einfluß haben, bewirken sie einen Flüssigkeitsaustritt in die Bauchhöhle. Offenbar verursachen sie, wie im Darm, eine Reizung.

Die Akten über die ganze Frage sind jedoch noch nicht geschlossen, wie die Versuche von L. Asher\*) erweisen.

Eine große Zahl von Tieren, die im Meerwasser leben, besitzt eine Körperoberfläche, die für Wasser, nicht aber für Salze, permeabel ist. Marine-Kruster, Echinodermen, Holothurien u. a. quellen in verdünntem, schrumpfen in konzentriertem Seewasser. Ähnliches gilt für viele Süßwassertiere, insbesondere Amphibien, Würmer und Schnecken. Der Frosch z. B. nimmt niemals Wasser durch das Maul auf; „er trinkt durch die Haut“. Bei diesen Süßwassertieren kommt es jedoch im Leben zu keiner Quellung, da die Niere den Überschuß an Wasser stets wieder zur Ausscheidung bringt. Wohl aber ist die Haut durchlässig für lipoidlösliche Stoffe. — Die Haut des Warmblüters unterscheidet sich von der des Kaltblüters dadurch, daß sie auch für Wasser in der Richtung nach dem Körperinnern fast undurchlässig ist und nur lipoidlöslichen Stoffen den Durchtritt gestattet (W. Filehne\*) und A. Schwenkenbecher\*<sup>2)</sup>).

Eine parenterale Resorption von körperlichen Elementen, Suspensionen und Emulsionen erfolgt nur von der Blutbahn oder von Körperhöhlen aus. Das Reticulo-Endothel ist das Filter, in dem bei Injektion der betreffende Stoff abgefangen wird. (Vgl. S. 466 u. ff.)

Aus der Bauchhöhle werden körperliche Elemente aller Art (Bakterien, Fette, Gummiguttemulsionen, Karmin, Stärkemehl, kolloide Metalle) mit dem Lymphstrom aufgesaugt und erscheinen nach einiger Zeit im Blut, durch das sie dann in die verschiedenen Organe transportiert werden (R. Trommsdorf, Danielsen, Nakashima\*<sup>1)</sup>).

Auch andere Körperhöhlen sind teilweise gegen Suspensionen nicht vollkommen abgeschlossen (z. B. die Pleura), doch nicht in dem hohen Grad wie die Bauchhöhle.

---

## Kapitel XX.

### **Sekretion und Exkrete.**

(Vgl. auch Kap. XII. Die Enzyme.)

#### **Die Drüsen.**

In die Drüsen mündet der Lymph- bzw. Blutstrom und wird von ihnen in spezifischer Weise verarbeitet. Das Resultat dieser Auslese, das aus den Ausführungsgängen der betr. Drüsen sich ergießt, ist das Sekret.

Die Frage über die Ursachen der Sekretion gehört zu den umstrittensten der Physiologie. — Wir finden in den Sekreten keine Blutkolloide, wohl aber vielfach Kristalloide wieder, die auch im Blut enthalten sind. Über den Gesamtgehalt an Kristalloiden belehrt uns die Gefrierpunktserniedrigung. Diese zeigt, daß der Kristalloidgehalt (ausgedrückt durch den osmotischen Druck) des Speichels stets niedriger ist als der des Blutes, Magensaft und Galle können den des Blutes erreichen; die Milch zeigt ziemlich genau den gleichen osmotischen Druck wie das Blut und macht auch dessen Schwan-

kungen mit. Schweiß und besonders der Harn hingegen können sowohl unter den osmotischen Druck des Blutes sinken, als auch ihn übertreffen. — Wäre die Sekretion nur eine Ultrafiltration des Blutes in den Drüsenfiltern, so wäre es auch bei Berücksichtigung der Membranladung schwer verständlich, wie der gegenüber dem Blut geringere osmotische Druck eines Exkrets<sup>1)</sup> oder der höhere des Schweißes und Harns zustande kommen sollen. Besonders kompliziert werden aber die Verhältnisse dadurch, daß sich auch der Gehalt der Sekrete an verschiedenen Kristalloiden gegenüber dem des Blutplasmas\*) vollkommen verschiebt. So enthält beispielsweise die Milch 4—5% Milchzucker, während das Blut nur 0,08—0,12% Traubenzucker aufweist; der Harn enthält unverhältnismäßig mehr Harnstoff gegenüber den übrigen Salzen, während der Gehalt an Harnstoff im Blut vollkommen zurücktritt. Insbesondere aber haben die Drüsen die Eigenschaft, die H-Ionenkonzentration ihres Sekrets spezifisch zu modifizieren. Sie stehen dabei untereinander in einem festen Zusammenhang, sind gewissermaßen miteinander gekoppelt und wahren auf diese Weise die Neutralität des Plasmas. Der Harn z. B. ist in seinem Chloridgehalt und seiner Azidität das „Spiegelbild der Magensekretion“, d. h. er ist um so weniger sauer und um so ärmer an Chloriden in den Zeiten, in welchen der Magensaft besonders sauer und reich an Chloriden ist. — Ein gleicher Antagonismus besteht zwischen Magensaft und Pankreassaft, sowie Galle. Wir finden so, abgesehen von der Erzeugung spezifischer Stoffe (Galle, Pepsin, Ptyalin usw.), auch eine spezifische Leistung jeder einzelnen Drüse gegenüber den Lymph-Kristalloiden, die von manchen Biologen heute noch am liebsten in das Gebiet der unerklärbaren physiologischen Leistungen verlegt und damit der physikalischen und chemischen Forschung entzogen werden.

Wir dürfen wohl annehmen, daß den verschiedenen kolloiden Gewebselementen eine verschiedene Adsorptionsfähigkeit für gewisse Kristalloide zukommt, die sie der Lösung entziehen, wie die Faser den Farbstoff, und so dem Ultrafiltrat während oder nach der Filtration eine veränderte Zusammensetzung geben. Es liegen auch hinreichende Gründe dafür vor, daß gewisse Kristalloide (z. B. Harnstoff, Nitrate u. a.) den Weg durch die kolloide Membran öffnen, andere (z. B. Sulfate) ihn verschließen, in dem Sinne, wie es H. Bechhold und J. Ziegler (s. S. 56) bei ihren Diffusionsversuchen in Gallerten zeigen konnten. Daneben gehen spezifische chemische Leistungen der Drüsenelemente einher, die ihnen den besonderen Charakter aufprägen, wie z. B. die Bildung von Ptyalin in den Speicheldrüsen, von Galle in der Leber usf.

Gehen wir von obiger Gliederung der Drüsenleistung aus, so können wir wenigstens für eine Anzahl von Vorgängen ein Verständnis gewinnen,

---

<sup>1)</sup> Viele Autoren unterscheiden zwischen Sekret und Exkret (Harn, Schweiß usw.); während ersteres kolloide Bestandteile enthält, fehlen sie dem letzteren mehr oder minder vollständig. Da jedoch keine prinzipiellen Unterschiede bestehen, so werden wir diese Einteilung nicht streng durchführen.

während uns für die anderen ein Arbeitsweg gewiesen ist. — Wir werden also jedes Sekret als ein Ultrafiltrat betrachten, dessen Zusammensetzung durch Membranladung, Rückresorption und spezifische Adsorption verändert ist und dem bei den meisten Drüsen (z. B. Speichel, Pankreas, Leber usw.) spezifische chemische Produkte der Drüsentätigkeit beigelegt sind<sup>1)</sup>.

Unter den Biologen findet diese physikalisch-chemische Auffassung der Sekretion eine nur kleine Anhängerschaft. Die Mehrzahl sieht in der Sekretion eine vitale Leistung der Zelle, weil sich eine Reihe von Teilvorgängen nicht erklären und an toten Membranen nicht nachahmen lassen. Die Kritik scheint mir aber folgendes zu übersehen: Bei den übersichtlicheren Sekretionen, wie z. B. der besonders eingehend studierten des Harns, gehorcht die Flüssigkeitsausscheidung einfachen physikalisch-chemischen Gesetzen: Drucksteigerung ist gefolgt von erhöhter Harnsekretion, Zusatz von quellungsfähigen Kolloiden im Filtrans setzt die Harnausscheidung herab u. dgl. m. — Ich muß daraus folgern, daß der übergeordnete Vorgang die Ultrafiltration ist, deren Ergebnis durch Nebenvorgänge — ihre Erklärung bleibt der Zukunft vorbehalten — modifiziert wird. Die Resignation, „es ist ein vitaler Vorgang“, scheint mir weder für die Erkenntnis noch für die Forschung zweckmäßig.

Wenn wir von dem „Ultrafilter“ der Drüsen sprechen, so ist damit nicht vollkommene Dichtigkeit gegen Kolloide gemeint. Seine Durchlässigkeit für solche dürfte vielmehr je nach dem Organ fein abgestuft sein; finden wir doch sogar in dem Harn Kolloide und Semikolloide.

Voraussetzung für eine Ultrafiltration des Blutes ist das Vorhandensein von freiem Wasser. Dies trifft nun für die Drüsen zu. Wie an anderer Stelle eingehender dargelegt, dürfen wir mit Martin H. Fischer annehmen, daß kohlen säurereiches, venöses Blut Wasser entziehen, während da arterielle Blut Wasser abgeben kann. Nun wissen wir, daß alle Drüsen auf das reichste mit arteriellem Blut versorgt sind, daß somit die Voraussetzung für die Ultrafiltration von freiem Wasser gegeben ist. In bezug auf den von H. Bechhold wahrscheinlich gemachten Einfluß der Pulsationen des Blutdruckes sei auf S. 381 u. ff. verwiesen.

### Der Speichel.

In der Norm werden täglich 700—1000 ccm Speichel abgesondert. Die Stärke der Speichelsekretion ist in hohem Maße abhängig von dem Wasser-

<sup>1)</sup> Es ist nicht zu leugnen, daß die Betrachtung der Verdauungsdrüsen von diesem Gesichtspunkte noch ganz besondere Schwierigkeiten bietet, da ihre Funktion im höchsten Grad von nervösen Einflüssen beherrscht wird, während die Drüsen, welche den Sinnesorganen nicht direkt unterworfen sind, wie z. B. die Nieren, klarere Bilder geben. — Seitdem wir jedoch wissen, daß im arteriellen Blut überschüssiges Wasser ist, während das venöse Blut Wasser bindet, ist auch für die nervöse Beeinflussung der Sekretion eine Arbeitshypothese gegeben, oder die Frage ist wenigstens auf ein anderes Gebiet verschoben. Wir hätten dann meines Erachtens den Einfluß nervöser Ursachen auf die Blutversorgung der Drüsen zu untersuchen.

gehalt des Organismus. Bei starker Wasserzufuhr ist die Salivation eine reichliche, während sie bei Durchfall, starkem Schwitzen, Fieber, gewaltig sinkt (trockener Mund).

Von den verschiedenen Sekreten kommt dem Speichel im Durchschnitt der niedrigste osmotische Druck zu; seine Gefrierpunktserniedrigung beträgt beim Menschen 0,11—0,27° gegenüber Blut mit 0,58—0,60°. — Steigert man jedoch die Speichelabsonderung, so steigert sich der Kristalloidgehalt, und zwar derart, daß er bei höchster Sekretion nahezu den des Blutplasmas erreichen kann, er hat alsdann einen Gehalt von 0,58% NaCl. — Die Reaktion des Speichels schwankt bei verschiedenen Menschen nach G. E. Strebinger \*) außerordentlich: zwischen  $p_H = 3,6—7,86$ , also von stark sauer bis zur ausgesprochen alkalischen Seite. Aber Schwankung ergibt sich auch bei der einzelnen Person je nach Tageszeit und Einnahme von Mahlzeiten: nüchtern ist er meist sauer, wird nach der Zahnreinigung alkalisch und ist kurz vor der Hauptmahlzeit meist wieder sauer. Als Extreme ergaben sich bei einer Person  $p_H = 5,25—7,54$ . — Ausgeprägte Karies scheint mit bevorzugt saurer Reaktion einherzugehen. — Die Tatsache, daß bei erhöhter Salivation die Karbonate verhältnismäßig im Speichel zunehmen, spricht m. E. sehr für den Anteil der Ultrafiltration von Blutplasma bei der Speichelsekretion. — Vermehrt man den NaCl-Gehalt des Blutes, so steigt auch der des Speichels und umgekehrt (J. Novi, J. N. Langley und Fletcher). Bringt man Jodkalium oder Lithiumzitrat in die Blutbahn (J. N. Langley und Fletcher), so kann man sofort Jod bzw. Lithium im Speichel nachweisen, während Traubenzucker und Ferrozyankalium nicht oder erst nach langer Zeit im Speichel auftreten. — Alle diese Tatsachen sprechen dafür, daß der primäre Vorgang die Ultrafiltration ist. Insbesondere die letztangegebenen Versuche zeigen, daß das raschdiffundierende und sich den Weg öffnende Jodkalium bzw. Lithiumzitrat bald im Ultrafiltrat erscheinen, während Traubenzucker und Ferrozyankalium infolge ihrer geringen Diffusionsgeschwindigkeit nur langsam durch die Filtermembran gelangen, so daß sie inzwischen schon anderweitig ausgeschieden sein können. — Für die beiden übrigen Teile der Speicheldrüsenfunktion, die Veränderung in der Zusammensetzung des Ultrafiltrats und den Zusatz der kolloiden Bestandteile des Speichels, fehlen bisher die experimentellen Unterlagen.

### Bronchialdrüsen<sup>1)</sup>.

Eine Zerlegung in die Einzelfunktionen bei der Sekretion der Bronchialschleimhautdrüsen ist bisher ganz undurchführbar. Es spricht zugunsten einer Ultrafiltration, daß bei Sekretionssteigerung eine Vermehrung der Alkalikarbonate im Schleim zu konstatieren ist, die, wie alle alkalisch rea-

<sup>1)</sup> Martin H. Fischer wirft mit Recht die Frage auf, warum erst in den Nieren und nicht schon in der Lunge Sekretion des überschüssigen Wassers erfolge. Denn durch den Übergang des venösen, kohlensäurehaltigen Blutes in das arterielle wird ja Wasser frei. Er meint, daß dies an der Undurchlässigkeit der Membran liegen könne, oder daran, daß die Zeit zur Wasserabscheidung nicht hinreiche.

gierenden Stoffe, die Schleimkolloide, insbesondere das Mucin verflüssigen. Die Anwendung des Jodkaliums als Expectorans dürfte ähnlich zu deuten sein, vielleicht begünstigt es auch die Ultrafiltration im H. Bechhold-J. Zieglerschen Sinne. — Ferner hat R. Hoeber eine Verstärkung der Cilienbewegung beim Flimmerepithel des Frosches durch J nachgewiesen; dies könnte eine Herausbeförderung der Schleimmassen zur Folge haben.

### Magensekretion.

Die Ausscheidungen des Magens betragen täglich 1000—2000 ccm.

Wie bereits erwähnt, liegt der osmotische Druck des Magensafts meist unter dem des Blutes, und zwar zeigt er nach H. Strauß\*<sup>2)</sup> in der Norm, auf der Höhe der Verdauung eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,36—0,48<sup>0</sup>. Unter pathologischen Umständen kann sie bis zu 0,58<sup>0</sup>, also bis zur Gefrierpunktserniedrigung des Blutes steigen.

Zu den Problemen, deren Erklärung dem Physiologen besondere Schwierigkeiten bereitete, gehört die Ausscheidung eines Saftes mit freier Salzsäure aus einer neutralen Flüssigkeit, dem Blut, zumal es sich beim Magensaft um überaus hohe Säurekonzentrationen handeln kann; sie kann 5,5 bis 6 g im Liter erreichen, also rund  $n/6$  HCl. L. Michaelis\*) und F. Müller fanden  $p_H$  von 1,31—6,51; Adlersberg und Molnár gar bis zu 1,1.

Der Vorgang der Säurebildung verläuft in zwei Stufen. Die Magenschleimhaut speichert nach Rosemann (ähnlich der äußeren Haut) NaCl weit über den Gehalt des Plasmas; aus diesem wird alsdann Salzsäure abgespalten. — Sowohl in bezug auf Cl'- als auch auf H'-Ionen findet eine Gleichgewichtsverschiebung im Organismus statt, die nach L. Lichtwitz\*<sup>4)</sup> die Magensaftsekretion zum Spiegelbild der Harnsekretion macht: je mehr Salzsäure sich in den Magen ergießt (besonders charakteristisch beim Erbrechen), um so alkalischer und chloridärmer wird der Harn.

Die Kolloidchemie bietet Analoga, welche eine Deutung für die Salzsäureabspaltung zulassen.

Wir wissen, daß durch Adsorption Neutralsalze in Säure und Base gespalten werden können (vgl. S. 28). So verbleibt z. B. beim Schütteln von Kaliumsulfatlösung mit Mangandioxydhydrat eine saure Flüssigkeit mit freier Schwefelsäure (J. M. van Bemmelen), während aschefreie Kohle z. B. aus KClSalzsäure adsorbiert und das stark alkalische KOH in Lösung verbleibt (Bartell\*) und Miller, Kolthoff\*<sup>5)</sup>).

Die Bildung der Magensäure ist das Gegenstück zur Ausscheidung von Säure durch die Pflanzenwurzel, ein Vorgang, der nach A. Baumann\*)-Gully ebenfalls durch Zerlegung von Salzen unter Adsorption der Base seitens der Pflanzenzellhaut erfolgt. —

Adlersberg und Molnár verglichen auch Azidität und Oberflächenspannung. Höchste Werte der Oberflächenspannung (über 800, wenn Wasser = 1000) kamen nur bei Ulcus duodeni vor. Werte unter 650 sprechen für Beimengung von Galle durch Rückfluß aus dem Duodenum.



### Die Sekrete, welche sich in den Darm ergießen.

Es werden täglich ca. 200 ccm Darmsaft von den Darmdrüsen sezerniert.

Der Darmsaft ist im allgemeinen hypertonisch. Injizieren wir einem Tier (D'Errico bei Hühnern, D'Errico und Savarese bei Hunden) eine hypertonische Kochsalzlösung, so erhöht sich der osmotische Druck des Darmsafts noch mehr, so daß seine Gefrierpunktserniedrigung auf  $0,89-0,99^{\circ}$  (Blut  $0,59^{\circ}$ ) steigen kann. — Der Darmsaft ist ebenso wie der Pankreassaft, der sich in den Darm ergießt, neutral. Wegen seines höheren Natriumbikarbonatgehalts besitzt Pankreassaft ein höheres Säurebindungsvermögen als Darmsaft.

In den höheren Abschnitten des Dünndarms ist der Inhalt (durch den Magensaft) noch sauer. Er ist nach Lloyd George\*) bei einem Hund

im Duodenum . . . . .	p <sub>H</sub> = 5,2—6,2
„ Jejunum (oberer Teil) . . . . .	„ = 5,5—6,6
„ Jejunum (unterer Teil) . . . . .	„ = 6,0—7,0
„ Ileum . . . . .	„ = 6,8—8,0

Nach H. Iscovesco\*<sup>2)</sup> sind die Kolloide des Pankreassafts elektropositiv; sie bilden mit den elektronegativen Kolloiden des Darmsafts Komplexe, die in neutralem Milieu löslich sind.

Die Galle dient der Emulsion der Fette; sie ist durch ihren Gehalt an oberflächenaktiven gallensauren Salzen ein hervorragendes Emulgierungsmittel. Es werden täglich 600—900 ccm Galle sezerniert.

Die Gallenbildung zerfällt, ähnlich der des Harns, in zwei Abschnitte: in die Sekretion der Galle und in die Rückresorption eines Teils der Gallenbestandteile in der Gallenblase (E. Tschopp\*). Die Rückresorption betrifft Wasser und unter den gelösten Stoffen Na, Cl und HCO<sub>3</sub>; etwas weniger K, Mg und Ca; am geringsten Phosphate und Sulfate (ebenso wie bei der Niere).

Der osmotische Druck der Galle ist ziemlich genau gleich dem des Blutes, ihre Leitfähigkeit etwas höher. Die kolloiden Bestandteile der Galle haben nach H. Iscovesco\*<sup>2)</sup> wahrscheinlich elektronegative Ladung.

### Niere und Harnsekretion.

(Vgl. auch S. 471 u. ff., Abschnitt „Diuretika“.)

Wir wollen uns kurz den Bau der Niere eines Wirbeltieres in Erinnerung rufen: Die Nierenarterie verzweigt sich und gewinnt in der Nierenrinde, dem äußeren Teil der Niere, eine enorme Oberflächenentwicklung, indem sie die Glomeruli bildet (Abb. 82). Dies sind knäuelartige Verzweigungen feiner Arteriengefäße, die in einem runden Bläschen (der Bowmanschen Kapsel) eingelagert sind; die Arterie verläßt dann die Bowmansche Kapsel und löst sich in Kapillaren auf, die sich zu der Nierenvene sammeln. Die Bowmansche Kapsel hat einen besonderen Abfluß nach den Harnkanälchen; diese haben

zunächst eine gewundene Gestalt (Tubuli contorti), sind von einer breiten Zellschicht eingehüllt und sammeln sich zu immer größeren Kanälen (Abb. 83), aus denen der Harn sich schließlich in das Nierenbecken ergießt.

Die Niere hat die Aufgabe, die gelösten Kristalloide, welche für den Organismus überflüssig geworden sind, in Form des Harns wegzuschaffen. Zugleich nimmt sie teil an der Regulation der Reaktion des Organismus, indem sie bei erhöhter Säureproduktion (Fleischkost) einen sauren Harn, bei Überschuß von Alkalien (Pflanzenkost) einen alkalischen Harn ausscheidet.

Das Phänomen der Harnsekretion besteht darin, daß aus einer kolloid- und kristalloidhaltigen Lösung (Blut) neben Wasser im wesentlichen nur Kristalloide abgeschieden werden, jedoch meist in einer weit höheren Konzentration und einem anderen Verhältnis der kristalloiden Bestandteile, als diese im Blut vorhanden sind. —

Ohne auf die verschiedenen Theorien der Harnsekretion einzugehen, wollen wir hier

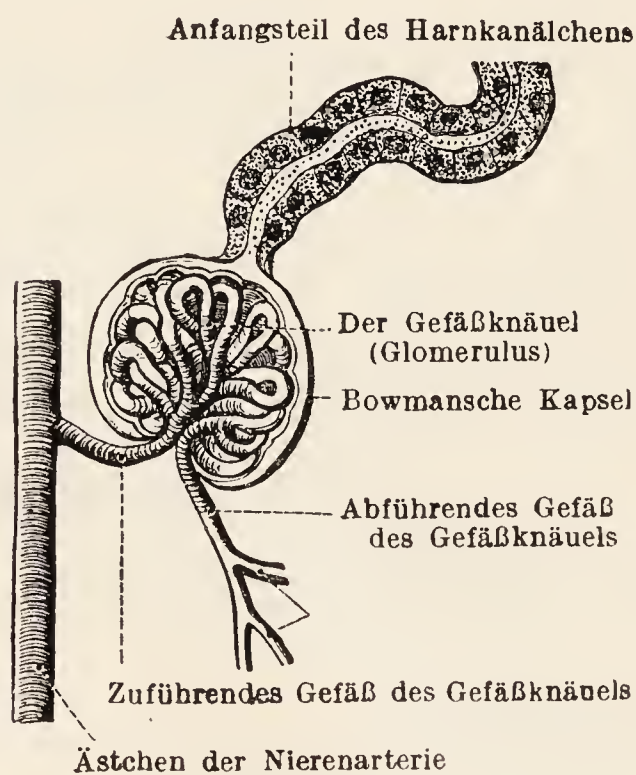


Abb. 82.  
Glomerulus-Apparat.

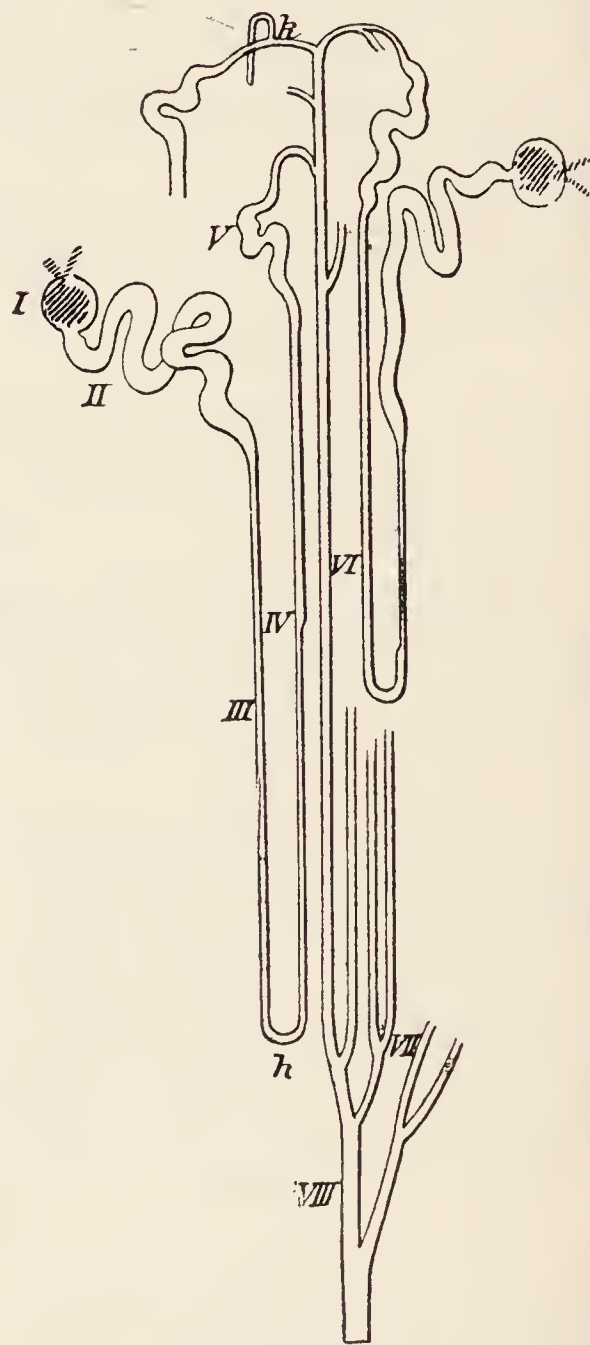


Abb. 83.  
Schema der Harnableitung aus der Bowmanschen Kapsel (I) durch die Tubuli contorti (II) und die Henleschen Schleifen (IIIh, VI) (nach C. Ludwig).

diejenige skizzieren, welche auf Grund physiologischer und pathologischer Forschung am meisten Wahrscheinlichkeit hat. Danach sind die Glomeruli in der Hauptsache ein Filtrationsapparat, in dem Wasser und ein Teil der Kristalloide abfiltriert, die Kolloide dagegen zurückgehalten werden. Diesem Ultrafiltrat werden nachher in dem Anfangsteil der Harnkanälchen, den Tubuli contorti, die spezifischen Harnbestandteile insbesondere Harnstoff

zugeführt und später, wahrscheinlich in den Henleschen Schleifen, Wasser und manche Kristalloide aufgesogen, so daß eine konzentrierte Lösung, der Harn, abläuft. —

Um eine Vorstellung zu geben von den Flüssigkeitsmengen, um die es sich hier handelt, seien die entsprechenden Zahlen nach H. Meyer\*) und R. Gottlieb wiedergegeben: Das Blut enthält ca.  $0,6\text{‰}$  Harnstoff, der tägliche Harn ca. 30 g. Es müßten somit ca. 50 l in den Glomeruli abfiltriert und ca. 48,5 l in den Harnkanälchen rückresorbiert werden. Da in 24 Stunden 500—600 l Blut durch die Nieren fließen, so müssen 10% des Blutwassers abfiltriert werden. Dies hat nichts Unwahrscheinliches, wenn wir berücksichtigen, daß das blutzuführende Gefäß (Vas afferens) ein weit größeres Lumen hat, als das von den Glomeruli wegführende Gefäß (Vas deferens).

Die Filtrationsvorgänge. Der früher erhobene Einwand, daß durch homogene kolloide Schichten keine Filtration möglich sei, wurde zuerst durch die Ultrafiltrationsversuche H. Bechholds\*<sup>4</sup>) widerlegt.

Man braucht sich nicht vorzustellen, daß das Nierenfilter für jede Art von Kolloiden dicht ist; offenbar läßt es die feinst dispersen und Semikolloide (die sich auch im normalen Harn finden) passieren. Sie sind vermutlich die Bildner der Schäume, welche P. Ernst\*) in den Harnkanälchen beobachtete.

Wie jede andere Ultrafiltration, so ist auch die in den Nieren vom Druck abhängig. Sie beginnt nach E. H. Starling bei einem arteriellen Druck von mindestens 40 mm Quecksilber; unterhalb desselben hört die Harnabsonderung auf. — Die Harnsekretion steigt und fällt auch nach Goll nahezu proportional dem Blutdruck. Ein entsprechendes Resultat ergab das Experiment von D. R. Hooker\*). Er fand an der isolierten Hundeniere, daß bei konstantem Durchströmungsdruck die Menge der gebildeten Harnfiltrate der Größe des (künstlichen) Pulsdrucks direkt proportional war. Narcotica und Gifte, welche eine Verengerung der Nierengefäße bedingen, beeinflussen auch die Harnsekretion (David\*). — Eine wichtige Rolle ist den Pulsationen des Blutdrucks und der Durchströmungsgeschwindigkeit für die Filtrationsgeschwindigkeit zuzuschreiben. H. Bechhold\*<sup>12</sup>) hat die Flüssigkeitsmenge verglichen, welche bei konstantem und bei pulsierendem Druck durch ein Ultrafilter läuft, und fand, daß dieselbe in letzterem Fall nicht unerheblich größer ist als in ersterem. Wir müssen uns vorstellen, daß bei niederem Druck sich das Filter mit Flüssigkeit vollsaugt, die bei erhöhtem Druck herausgepreßt wird. Nun kommt es hierbei sehr auf die Elastizität des Ultrafilters an; vermag es sehr rasch den Druckschwankungen zu folgen, so ist die Filtrationsgeschwindigkeit eine höhere, als bei einem unelastischen Filter. Vielleicht gibt uns dies einmal die Grundlage für das Verständnis gewisser Funktionsänderungen der Niere bei pathologischen und Alterserscheinungen, wo die Filtermembran unelastischer ist. —

Sehr auffallend ist der Befund von R. A. Gesell\*), welcher, bei Wiederholung der Bechholdschen Versuche unter rascheren Pulsationen und nie-

drigerem Druck, aus defibriniertem Hundeblood bei konstantem Druck ein globulinreicheres Filtrat erhielt, als bei pulsierendem.

Offenbar ist die Glomerulimembran gerade an der Grenze der Durchlässigkeit für Serumalbumin; Albumosen gehen in den Harn über. Ob die normalen Harnkolloide wie das Urochrom aus den Glomeruli oder sekundär aus den Harnkanälchen stammen, ist zweifelhaft.

Die hier angestellten Überlegungen und Schlüsse gelten für normales Blut. Sein Plasma besitzt einen nach Schade recht konstanten Quellungsdruck von 25 mm Hg; d. h. unterwirft man solches Plasma der Ultrafiltration, so beginnt bei einem Druck von 25 mm Hg plasmafreies Lösungswasser abzutropfen. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Befunden von Starling, wonach die Harnsekretion bei 40 mm Hg beginnt; die Differenz von 15 mm Hg ist sonach der Überwindung des Widerstandes im Nierenfilter zuzuschreiben. — Bei künstlich verwässertem Blut genügt zur Harnabsonderung ein minimaler Blutdruck, der die Zirkulation gerade noch im Gang hält. Dies konnten R. Gottlieb und R. Magnus zeigen, indem sie der Vene eines Tieres kontinuierlich physiologische Kochsalzlösung zufließen ließen.

Erhöht man den Quellungsdruck des Blutes durch Zusatz von 3% Gelatine oder Gummi arabicum bei der intravenösen Injektion von physiologischer Salzlösung, so wird die normale Harnsekretion herabgesetzt (Eppinger\*). Davon macht man bei schweren Blutverlusten Gebrauch, um ein längeres Verweilen des Wassers im Körper zu erzielen.

Maßgebend für die Nierensekretion ist also die Menge an freiem „nierenfähigem“ Wasser im Blut.

Wie wir S. 247 u. ff. sahen, herrscht im Organismus ein dynamisches Quellungsgleichgewicht der Organkolloide, das für eine kurze Zeit als konstant anzusehen ist. Beim durstenden Individuum sinkt die Sekretion auf ein Minimum herab; bei übermäßiger Wasserzufuhr tritt aber keineswegs Ödembildung ein, sondern der Wasserüberschuß wird durch die sezernierenden Drüsen, insbesondere die Niere, ausgeschieden. Wie wir S. 246 u. ff. sahen, ist die Quellungsbreite des Blutes eine sehr geringe; es wird infolgedessen jeder Wasserüberschuß (freies Wasser im Gegensatz zum Quellungswasser), der die normale Blutquellung überschreitet, in der Niere abfiltriert werden, insbesondere wenn die Muskeln, Leber und Milz, die Hauptwasserdepots, mit Wasser gesättigt sind. Ein überzeugender Beleg dafür, daß nicht die absolute Wassermenge, sondern der Quellungszustand der Blutkolloide von Bedeutung für die Harnsekretion ist, läßt sich aus den älteren Versuchen von E. Ponfick und den neueren von R. Magnus\*<sup>1)</sup> herauslesen. Die genannten Forscher transfundierten einem Kaninchen Blut eines anderen Kaninchens, so daß dessen Blut um 30—70% vermehrt war; trotzdem war keine oder kaum eine Vermehrung der Harnausscheidung zu konstatieren. Das gleiche Ergebnis zeigte sich bei Hunden und Ratten.

Der neue Gedanke, den M. H. Fischer\*) einführt, ist folgender: Kohlensäurereiches (venöses) Blut hat die Tendenz zu quellen, Was-

ser aufzunehmen; kohlen säurearmes (arterielles) Blut aber zu entquellen, Wasser abzugeben. Das dem Darm entströmende Blut ist sehr kohlen säurereich, entzieht infolgedessen der Darmschleimhaut Wasser und bewirkt eine Resorption aus dem Darmlumen. Der umgekehrte Vorgang ist bei den Nieren zu beobachten. Diese sind von einem mächtigen Strome arteriellen Blutes durchflossen, welches Wasser abgeben kann. Wenn diese Annahme richtig ist, muß jede Erhöhung in der Sauerstoffversorgung der Niere die Harnsekretion steigern, jede Störung aber sie herabsetzen. Nun bedeuten ja jede Erhöhung des Blutdrucks und jede Begünstigung der Blutdurchströmung in der Niere auch eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung und umgekehrt. Man könnte aber, wo dies zutrifft, die Veränderung der Harnsekretion ebensogut dem veränderten Filtrationsdruck oder der Filtrationsgeschwindigkeit zuschreiben. Daher müssen wir unter den Beweisen, welche M. H. Fischer anführt, diejenigen herausgreifen, welche lediglich eine Verbesserung oder Verschlechterung der Sauerstoffversorgung bedeuten. — Da ergibt sich nun, daß auch die verschwenderischste Versorgung der Nieren mit sauerstoffarmem oder zu kohlen säurereichem Blute, auch ohne daß sonst irgendwelche Störungen der Zirkulation vorhanden wären, nicht hinreicht, um eine normale Urinsekretion auch nur für kurze Zeit aufrecht zu erhalten. Starling fand, daß die Hundeniere bei Durchströmung mit defibriniertem Blut keinen Harn sezerniert; leitet man das Blut aber vorher auch durch die Lunge, so scheidet sie stundenlang reichlich Harn aus.

Der Quellungs Zustand des Blutes und damit die Harnsekretion lassen sich in hohem Maße, besonders durch Elektrolyte beeinflussen. Natriumsalze erhöhen die Quellung der Blutkolloide und vermindern die Diurese, Kalium-, Kalzium- und Magnesiumsalze wirken entquellend und vermehren die Harnausscheidung. — Hat man dem Organismus durch eine kochsalzsarme Kostperiode oder durch Schwitzen Kochsalz entzogen, so erfolgt durch Trinken von reinem Wasser kein Ersatz des Wasserverlustes; dieses durchfließt den Körper. — Um das Wasserdepot des Körpers wieder aufzufüllen, ist Zusatz von Kochsalz erforderlich, um die Blut- und Gewebekolloide wieder zur normalen Quellung zu bringen.

In noch höherem Maße läßt sich die Diurese experimentell durch quellende und entquellende Elektrolyte beeinflussen. M. H. Fischer<sup>\*10</sup>) injizierte hyper-tonische Lösungen verschiedener Natriumsalze (Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Tartrat, Phosphat und Zitrat) und bewirkte damit eine erhöhte Nierensekretion, die in einem gewissen Zusammenhang zu der Lyotropie der betreffenden Salze stand. Die betreffenden Salzkonzentrationen wirken entquellend, wasserentziehend auf die Körperkolloide und erhöhen somit die Menge des freien, filtrierbaren Wassers (vgl. auch E. Frey<sup>\*2</sup>). Das gleiche läßt sich auch durch Aufnahme reichlicher Salz- oder Zuckermengen vom Verdauungstraktus aus erreichen. — Insbesondere hohe Chlorkalziumgaben bedingen eine Mobilisierung von nierenfähigem Wasser aus den Geweben (Volhard), wovon bei Ödem in der Klinik Gebrauch gemacht wird.

Die Harnsekretion ist jedoch nicht nur abhängig vom Quellungs-  
zustand der Blutkolloide im speziellen und der Körperkolloide im allgemeinen,  
sondern auch von der Durchströmungsgeschwindigkeit und dem  
Quellungszustand der Nierenfiltermembran. Ein dichtes Nieren-  
filter wird weniger Flüssigkeit durchlassen als ein weites. Der Quellungs-  
zustand des Nierenfilters läßt sich nun durch Stoffe beeinflussen, welche  
das Nierenfilter passieren.

Manche Diuretica, wie z. B. der Harnstoff, bewirken keine höhere  
Durchblutung und vermehren trotzdem die Harnsekretion, wie J. Barcroft\*)  
und Brodie zeigten. Meines Erachtens ist die Erklärung folgende: Der  
Harnstoff wirkt offenbar auflockernd auf die Kolloide, einschließlich die des  
Nierenfilters. Wir wissen von S. 56 und 184, daß Harnstoff den Schmelz-  
punkt von Gelatine erniedrigt, ihre Erstarrungsgeschwindigkeit herabsetzt,  
die Diffusion durch Gelatine erleichtert. Alle diese Faktoren bedingen eine  
leichtere Filtrierbarkeit des Blutwassers und eine größere Durchlässigkeit  
des Nierenfilters; inwiefern auch die Rückresorption des Wassers beeinflusst  
wird, mag dahingestellt sein.

Nach den bisherigen Darlegungen müßte das Filtrat der Glomeruli  
in seinem Kristalloidgehalt genau dem Ultrafiltrat einer Blutlösung  
entsprechen. Dies ist auch der Fall. Es gelingt nämlich durch manche  
Narkotika, z. B. Phenylurethan, die Funktion der Tubuli auszuschalten,  
so daß allein die der Glomeruli in Erscheinung tritt. Während die normale  
Niere einen Harn liefert, der frei von Glukose, sauer und Cl-ärmer ist, ändert  
sich sofort das Bild, wenn man die (reversible) Narkose der Tubuli vornimmt.  
Das Ultrafiltrat entspricht dann im Gehalt dieser Kristalloide dem der zuge-  
führten Durchströmungsflüssigkeit. Ähnliche Schädigung der Tubuli kann man  
auch mit Kaliumzyanid reversibel, mit Sublimat irreversibel erzielen. Diese  
Versuche wurden von R. Hoerber\*<sup>18)</sup> und seinen Mitarbeitern an der Frosch-  
niere durchgeführt, scheinen aber auch bei der Säugerniere Geltung zu haben.

Sie betreffen die normalen Bestandteile des Blutes. Für manche anor-  
male gelöste Stoffe mag die Frage offen bleiben, ob sie bereits am Filter  
der Glomeruli zurückgehalten werden, oder erst bei den Tubuli eine Auf-  
saugung erleiden.

In Zusammenhang damit sei auf folgende bemerkenswerte Tatsache  
hingewiesen, auf die H. Schade aufmerksam macht. Bei Einverleibung  
der Hofmeisterschen Anionenreihe



vermag die Niere die Anionen links von  $\text{CH}_3\text{CO}_2$  nicht zu „unterscheiden“,  
d. h. bei der Nierensekretion ist das Cl weitgehend durch CSN, J usf. ver-  
tretbar; das sind aber diejenigen Ionen, die quellend wirken; sie finden  
gemeinsamen Durchtritt durch die Niere. Nicht so die Anionen rechts vom  
Azetat, die schwerer diffusibel sind und entquellen. Ähnliches gilt für die  
Kationen. Die leicht diffusibeln Na- und K-Ionen passieren ohne weiteres

die Niere. Die schwerer diffusibeln, entquellenden zweiwertigen Ca- und Mg-Ionen werden teils durch die Niere, teils durch den Darm ausgeschieden; gleiches gilt auch für Eisen, welches nur in organischer Bindung (nie in ionogener, durch die üblichen Reagentien nachweisbarer Form) die Niere passiert. Die anderen stark entquellenden Schwermetallionen, wie Blei, Kupfer, Wismut, Mangan verlassen den Organismus nur durch den Darm. — Die Salzausscheidung hat somit ihren Angriffspunkt nicht nur an den Blutkolloiden, sondern auch an der Niere selbst. In ähnlicher Weise wie Salze wirken auch die Zuckerarten, insbesondere Dextrose, wasserentziehend auf die Körperkolloide. Damit erklären M. H. Fischer\*) und A. Sykes das Durstgefühl der Diabetiker und ihre starke Harnabsonderung. — Wurden (beim Frosch) der gleichen Zuckerlösung verschiedene Elektrolyte zugesetzt (H. J. Hamburger\*) und R. Brinkmann), so zeigte sich, je nach Wahl des Elektrolyten, bald Durchlässigkeit der Froschniere für Zucker, bald war sie teilweise ( $\text{NaHCO}_3$ ) oder ganz ( $\text{Ca}^{++}$ ) undurchlässig für Zucker. Man kann dies dahin deuten, daß der Angriffspunkt für die Ionen auch das Nierenfilter selbst ist.

Hoeber glaubt den Glomeruli eine Lebensfunktion zuschreiben zu müssen, da bei einer Narkotisierung der Glomeruli oder deren Erstickung durch Zyankalium die Harnmenge in seinem Froschniere-Versuch stark sinkt. Er vertritt also die Ansicht, daß die Niere nicht filtriert, sondern „sezerniert“. — Mir scheint daraus der Schluß geboten, daß die Glomeruli in der Hauptsache filtrieren, daß sich über diese Filterwirkung noch manche Erscheinungen lagern, die an die Lebensfunktion der Glomeruli geknüpft sind und der Deutung harren. Dazu gehören auch Einflüsse, die über die Nervenbahnen und über die Blutversorgung den Wasserhaushalt beeinflussen (s. S. 472).

### Die Konzentration des Glomerulifiltrats.

Es ist nicht zu erwarten, daß das Filtrat durch das Glomerulifilter die gleiche Konzentration an kristalloiden Bestandteilen aufweist, wie das Blutplasma. Wir wissen von Polányi\*<sup>1</sup>), daß in proteinhaltigen Lösungen nicht das ganze Wasser an der Lösung der Kristalloide teilnimmt, sondern daß ein „nicht lösender“ Raum vorhanden ist. Dadurch enthält das freie Wasser die Kristalloide in etwas höherer Konzentration. Wir dürfen somit im Glomerulifiltrat eine Kristalloidlösung meist etwas höherer Konzentration erwarten. — Das Blut zeigt eine Gefrierpunktserniedrigung von ca.  $0,56^{\circ}$ , während die des menschlichen Harns beim Gesunden zwischen  $0,07^{\circ}$  und  $3,5^{\circ}$  schwanken kann.

Die Hauptkonzentration erleidet das Glomerulifiltrat in den Harnkanälchen.

Besonders instruktiv ist ein von Tschopp\*) untersuchter Fall am Kaninchen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß der Harn der Pflanzenfresser meist bereits in der Blase trübe ist; die im Blasenarn ausgefallenen Stoffe müssen aber die Niere im gelösten Zustand passiert haben. Das Serum enthielt 5—6 mg % Ca in dialysabler Form, der Harn hingegen 246 mg % Ca.

Diese Kalziummenge muß als Phosphat zur Ausfällung kommen, weil die Löslichkeit um das vielhundertfache überschritten ist. Käme sie in der sezernierenden Zelle zur Ausfällung, so wäre das ganze Gewebe verkalkt. Es bleibt somit keine andere Erklärung übrig als Rückresorption des Lösungswassers in den Harnkanälchen.

Auch über die rückresorbierte Wassermenge geben diese Versuche Aufschluß: zur Lösung der 246 mg% Ca als Phosphat wären 4,5 l Ultrafiltrat erforderlich; gefunden wurden 118 ccm. Somit müssen 4,382 l rückresorbiert sein.

Diese Rückresorption erfolgt in den Harnkanälchen. Sehr einleuchtend erscheinen mir in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von J. Demoor. Der genannte Forscher hat hypo- und hypertonische Salzlösungen in die

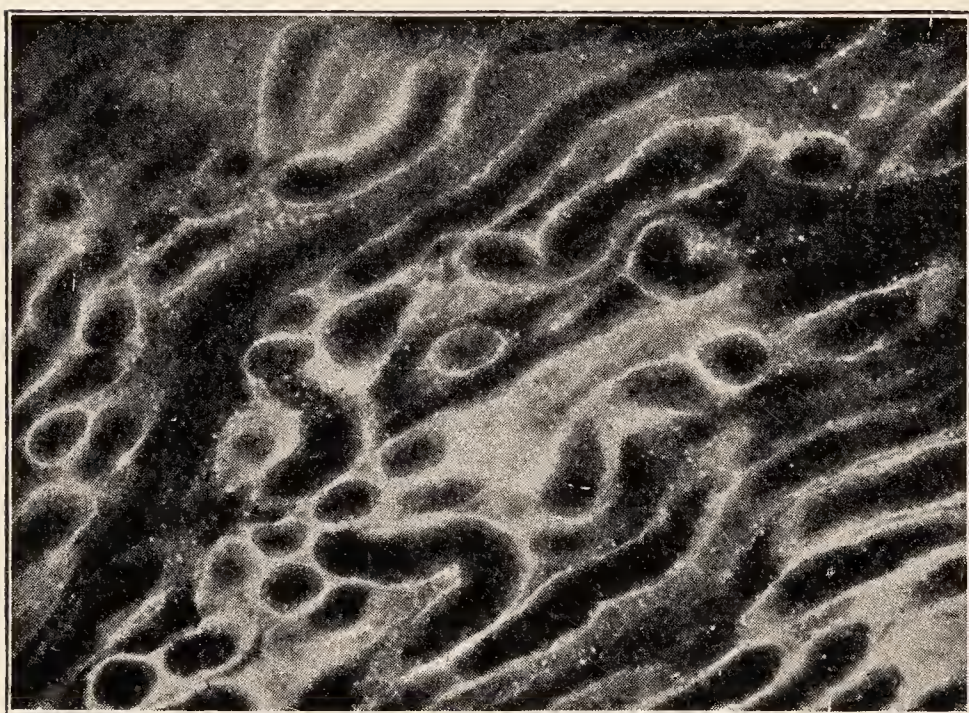


Abb. 84.

Harnkanälchen mit Silber imprägniert nach wiederholter intravenöser Collargolinjektion im Dunkelfeld. 600fach vergr. (nach J. Voigt).

Nierenarterie einfließen lassen, wobei er die Schwankungen des Nierenvolumens plethysmometrisch untersuchte und die Zusammensetzung der aus den Harnleitern fließenden Flüssigkeit feststellte. Die von hypotonischer Lösung durchspülte Niere ist hart und blaß, läßt auf Druck keine Flüssigkeit austreten; die Zellen sind so angeschwollen, daß das Lumen der Harnkanälchen fast verstopft wird: typische Quellung. Die

von hypertonischer Lösung durchspülte Niere ist groß und weich, läßt auf Druck eine Menge Flüssigkeit austreten, die Zellen sind verkleinert, die Harnkanälchen offen: typische Entquellung. (Vgl. auch R. Siebeck\*.)

Daß durch Quellung Konzentrationsarbeit geleistet werden kann, haben wir bereits in dem S. 71 angeführten klassischen Beispiel von C. Ludwig gezeigt. Einer konzentrierten Kochsalzlösung wurde durch Hausenblase so viel Wasser entzogen, daß Kochsalz auskristallisierte. — Aus den Untersuchungen von F. Hofmeister und Wo. Ostwald ergibt sich, daß die Quellung von Gelatinegelen durch Salze entsprechend ihrer Lyotropie teils begünstigt, teils vermindert wird (vgl. S. 74 u. ff.), d. h. daß durch Gallerten einer Lösung je nach der Natur der gelösten Salze mehr oder weniger Wasser durch Quellung entzogen werden kann.

F. Hofmeister fand für Gelatine, daß die Aufnahme des Wassers und



des gelösten Stoffes unabhängig voneinander erfolgen, daß die Aufnahme von Wasser aus einer NaCl-Lösung bis zu einem Salzgehalt von 13—14% steigt und bei höheren Konzentrationen wieder sinkt.

Aber nicht nur die erhöhte Konzentration bedarf einer Erklärung, auch das Verhältnis der einzelnen kristalloiden Bestandteile ist im Harn ein anderes als im Blutplasma. Während z. B. nach J. Bugarszky und F. Tangl im Blut 75% aller Kristalloide anorganische Molekeln sind, sind es im Harn nach J. Bugarszky, Roth und Steyrer nur 47—66%. Im Blutplasma sind 0,58% NaCl, 0,05% Harnstoff; im Harn hingegen im Mittel 1,1% NaCl bei über 2% Harnstoff; im Blut finden sich 0,08—0,12% Traubenzucker, im Harn nur Spuren. In dem auf S. 385 beschriebenen, von Tschopp untersuchten Fall ergab sich, daß beim Kaninchen rückresorbiert wurden: Na (99,8%) > Cl (98,5%) > Harnsäure (97,2%) > Bicarbonat (94,4%) > PO<sub>4</sub> (72,7%) > NH<sub>4</sub> (73,7%) > K (33,3%) > Harnstoff (7,3%) > Ca und SO<sub>4</sub> (beide 0%).

Inwieweit bei der Quellung aus Gemischen von Elektrolyten das eine Ion mehr, das andere weniger in der restierenden Lösung angereichert wird, darüber geben die bisherigen Versuche noch keinen genügenden Anhalt. Aber bereits Ludwig nahm eine solche Auslese an und suchte damit zu erklären, daß die Phosphate verhältnismäßig viel reichlicher im Harn ausgeschieden werden als die Chloride. — Bei der Adsorption ist eine solche Auslese bereits festgestellt. Lager green fand, daß in Lösungen der Chloride von Na, K, NH<sub>4</sub> und Mg durch Kohle und Kaolin eine negative Adsorption, d. h. eine Konzentrierung der Lösung erfolgt, während Nitrate eine positive Adsorption aufweisen; bei den Sulfaten war die Adsorption teils positiv, teils negativ.

Im Sinne unserer Anschauung lassen sich die Versuche von Torald Sollmann deuten, wonach durch Nitrate, Jodide und Rhodanide der prozentische Gehalt von Chloriden im Harn bei der Diurese vermehrt, durch Azetate, Phosphate und Sulfate hingegen vermindert wird.

Besonders wertvolle Durchströmungsversuche an der isolierten Niere verdanken wir R. Hoeber und seinen Mitarbeitern. Danach werden die Lösungen der Sulfate, Phosphate, Harnstoff, Urat und anderer stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte von den Harnkanälchen durch Wasserresorption konzentriert; Kohlehydrate hingegen nicht.

Besondere Schwierigkeiten bot stets die Erklärung der Tatsache, daß aus dem fast neutralen Blut der saure Harn ausgeschieden wird. — Nach unseren bisherigen Ausführungen kann diese Verschiebung des p<sub>H</sub> nur in den Harnkanälchen erfolgen. Detering \*) nimmt, ähnlich wie für andere gelöste Ionen, eine Erhöhung der Konzentration von HCO<sub>3</sub> an. Man kann auch an eine Spaltung durch Adsorption denken, analog wie Kaliumsulfat durch Mangandioxydhydrat zerlegt wird (van Bemmelen), indem eine Adsorption von K erfolgt, während SO<sub>4</sub> in Lösung verbleibt, die infolgedessen sauer reagiert; ähnliche Spaltungen sind später durch M. Masius und L. Michaelis nachgewiesen worden. — Auch die Feststellung von

E. Wertheimer, wonach eine lebende Membran mit gerichteter Permeabilität aus einer neutralen Lösung ein saures Filtrat liefern kann, wäre zur Erklärung heranzuziehen.

Gerade die Erklärung der sauren Reaktion des Harns bedürfte noch weiterer experimenteller Klärung.

Keine Tatsache widerspricht der kolloidchemischen Auffassung der Harnabsonderung; für diese Auffassung fehlen nur noch wenige experimentelle Unterlagen. Wenn wir nun berücksichtigen, daß die anderen Erklärungsweisen der Diurese sich in keiner anderen Lage befinden, daß sie jedoch zu vitalistischen Voraussetzungen greifen müssen, so dürfen wir die Filtrationstheorie wenigstens als heuristisches Prinzip so lange akzeptieren, bis wir sie durch eine bessere Erklärung ersetzen können.

### Pathologie der Harnsekretion.

Für eine anormale Harnabsonderung können die Ursachen in krankhaften Störungen des übrigen Organismus (extrarenal) zu suchen sein, oder in der Niere (renal).

Verfügt das Blut über einen Überschuß von freiem Wasser, wie z. B. bei Diabetes oder Diabetes insipidus, so wird das Übermaß durch die Niere abfiltriert, man spricht von Polyurie. — Enthält das Blut kein freies Wasser, z. B. weil dieses bei Ödem von dem Blut und den Geweben zurückgehalten wird, so unterbleibt oder vermindert sich die Harnsekretion, man spricht dann von Anurie.

Ist die Niere selbst Ursache für eine anormale Harnsekretion, so muß unterschieden werden zwischen der Schädigung des Filterapparates und des Konzentrationsvermögens.

Extrarenale Störungen können auftreten, wenn das  $p_H$  des Plasmas unter die Norm von ca. 7,35 sinkt und damit ein erhöhtes Wasserbindungsvermögen erlangt, wie es z. B. von H. Straub\*) und K. Meier bei Nierenkrankungen mit schwerster Dyspnoe beobachtet wurde ( $p_H = 6,67—7,05$ ).

In ähnlichem Sinn können Änderungen der Blutsalze wirken, deren Gehalt im normalen Blut sehr konstant ist, beim Nierenkranken aber starken Schwankungen unterliegt; der Na-Gehalt, die Chlor-, Bicarbonat-, Phosphationen können vermehrt oder vermindert sein; ebenso Reststickstoff und andere Kristalloide. — So haben wir gesehen, daß Na-Salze das Wasserbindungsvermögen des Plasmas erhöhen, K-, Mg- und Ca-Salze es vermindern. Dementsprechend werden Schwankungen im Kristalloidgehalt des Blutes rückwirkend auf die Harnausscheidung der Niere wirken. — Es wäre auch zu prüfen, ob nicht die echte Urämie im Sinne Volhards, die auf Niereninsuffizienz zurückgeführt wird, mehr oder minder geknüpft ist an ein erhöhtes Wasserbindungsvermögen des Blutes, bedingt durch die von E. Becher\*) nachgewiesenen Phenole und andere Darmfäulnisprodukte.

Zweifellos gibt es aber auch zahlreiche Fälle, in denen nicht das Wasser- und Salzbindungsvermögen des Blutes und der Gewebe verändert sind, sondern

in der Tat die Niere nicht mehr ihre Funktion als Filter erfüllt. Auch Stoffe, welche die Wasserbindung des Blutes vermindern, wie  $\text{CaCl}_2$  oder  $\text{MgCl}_2$ , vermögen in diesen Fällen nicht oder nur sehr langsam eine Flüssigkeitsausscheidung durch die Niere zu bewirken.

Die Hauptursache für diese als Glomerulonephritis bezeichnete Krankheitsform sieht Martin H. Fischer\*<sup>1)</sup> in einer anormalen Säureanhäufung in den Nierenzellen. Sie ist die Ursache der Albuminurie. Die Säure löst nach ihm Nierenprotein, so daß der Harn eiweißhaltig wird; sie ist auch die Ursache für die Loslösung geformter Elemente (Epithelzellen), die dann als Zylinder in den Harn geschwemmt werden. Je nach den (Versuchs-)Bedingungen bilden sich epitheliale, granuläre oder hyaline Zylinder. „Die ersteren können in die zweiten und diese in die dritten überführt werden, wenn man die Säurekonzentration sukzessive steigert. Hyaline Zylinder können wieder in granuläre zurückverwandelt werden, wenn man ein wenig Salz zur Säurelösung zusetzt“ (M. H. Fischer\*<sup>5)</sup>). Durch zahlreiche Versuche hat M. H. Fischer\*<sup>7)</sup> diese Theorie gestützt.

Die Säureanhäufung kann eine Folge ungenügender Sauerstoffversorgung der Niere sein, die wieder auf die verschiedensten Ursachen zurückzuführen ist.

Mangelhafte Herztätigkeit jeglicher Art, Hämorrhagien, Reizung der vasomotorischen Nerven können dazu Veranlassung geben, ebenso wie Kompression der Renalarterie durch einen Tumor oder Verstopfung der Blutbahn infolge von Arteriosklerose oder Embolie. Stauung der Renalvene muß natürlich zum gleichen Resultat führen.

Auch auf toxischer Basis können direkt und indirekt Störungen der Nierenfunktion zustande kommen, durch chemische Gifte, wie durch bakterielle Toxine bei Infektionen. In solchen Fällen leiden die oxydativen Prozesse der Nierenzellen, es kommt zu einem Nierenödem, dies bewirkt wieder eine Kompression der Blutgefäße und somit eine mangelhafte Versorgung der Niere mit arteriellem Blut: ein *circulus vitiosus*.

Die Wirkung des Alkohols und der Anästhetica auf die Harnsekretion erklärt M. H. Fischer\*<sup>12)</sup> in sehr plausibler Weise. Kleine Dosen erhöhen die Urinabsonderung durch Vermehrung und Verstärkung der Herzaktion, der Atemfrequenz, sowie durch Vasodilatation; lauter Faktoren, die die Sauerstoffversorgung des Blutes und somit die Bildung freien, filtrierbaren Wassers begünstigen. Die Körper der Digitalisgruppe wirken diuretisch durch gleichzeitige Erhöhung der Herzaktion und Erweiterung der Nierengefäße. Koffein hingegen verdankt seine diuretischen Eigenschaften teils der durch es bewirkten Verminderung des Wasserbindungsvermögens der Serumkolloide (vgl. S. 350), teils der mächtigen Erweiterung des Nierenstrombettes unter Verringerung der Rückresorption in den Harnkanälchen. Daneben mögen auch Einflüsse auf die Permeabilität des Nierenultrafilters eine Rolle spielen, wie sie Brinkman\*) und v. Szent-Györgyi für oberflächenaktive Stoffe, auch Koffein, nachgewiesen haben. Große

Dosen von Alkohol, Äther, Chloroform, Chloral, Morphin usw. verursachen hingegen einen Sauerstoffmangel, bewirken Wasserbindung durch die Körperkolloide, beeinträchtigen die Harnsekretion (vgl. E. Frey).

Martin H. Fischer hat experimentelle Anurie (des Kaninchens) auf Grund kolloidchemischer Betrachtungen geheilt, indem er Salze einführte, die der Ödembildung entgegenwirkten. Durch Abklemmen der Renalarterie kann man verminderte Urinsekretion erzeugen, ja man kann die Niere derart schädigen, daß dauernde Anurie eintritt. M. H. Fischer injizierte Lösungen von Natriumphosphat, Natriumsulfat, Natriumchlorid, worauf das Ödem zurückging und die Harnsekretion wieder einsetzte.

Auf die Kritik, welche Fischers Theorie von verschiedenen Seiten erfuhr, ist S. 252 u. ff. hingewiesen.

Eine Funktionsuntüchtigkeit in der Konzentrationsarbeit der oberen Harnkanälchen muß sich vor allem dadurch kundgeben, daß das Glomerulifiltrat nicht mehr erheblich verändert wird, daß sich also die Zusammensetzung des Harns derjenigen eines Ultrafiltrats von Blut nähert. Dies ist in der Tat in zahlreichen Fällen zu beobachten.

Wir sahen, daß die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes eine auffallend konstante, nämlich ca.  $0,56^{\circ}$  ist, daß hingegen die des Harns zwischen  $0,07$  und  $3,5^{\circ}$  schwanken kann.

A. von Korányi\*) zeigt nun, daß die „Akkomodationsbreite“ der Nierenfunktion im Verhältnis zur Schwere der Nierenerkrankung abnimmt, daß sich die molekulare Konzentration des Harns von Nierenkranken der molekularen Konzentration des Blutes nähert. Eine Tabelle nach A. von Korányi\*), Kövesi und Róth-Schultz mag dies erläutern.

	Gefrierpunktserniedrigung	
	maximal	minimal
Gesunder Harn . . . . .	$3,5^{\circ}$	$0,08^{\circ}$
Nephritis interst. chr. . . . .	$0,63—2^{\circ}$	$0,12—0,38^{\circ}$
Nephritis par. chr. . . . .	$0,68—1,11^{\circ}$	$0,36—0,47^{\circ}$
Nephritis par. subac. . . . .	$0,75—1,27^{\circ}$	$0,53—0,83^{\circ}$

G. Galeotti\*) erhielt bei Hunden mit Phosphor- und Sublimatnephritis einen Harn, dessen Gefrierpunktserniedrigung fast identisch mit der des Blutes war; ebenso P. Bottazzi\*) und Onorato bei Hunden, die mit Fluornatrium vergiftet waren. Besonders instruktiv aber ist ein Versuch der gleichen Forscher bei Hunden mit Kantharidinnephritis; hier sind die Harnkanälchenepithelien fast unverändert, dementsprechend auch die Konzentrationsarbeit auf den Harn fast unbeeinträchtigt.

Aber nicht nur die molekulare Konzentration des Harns nähert sich mit der Erkrankung der Niere derjenigen des Blutes, auch der Gehalt an einzelnen Kristalloiden wird dem eines Ultrafiltrats von Blut ähnlich. — Die Untersuchungen hierüber sind allerdings noch sehr wenig zahlreich und beschränken sich meist auf die Chloride. Einige Daten von Albarran lassen indessen

unseren Schluß zu. Wir sahen auf S. 387, daß Blutplasma rund zwölfmal soviel NaCl als Harnstoff enthält, während im Harn nur ca.  $\frac{1}{2}$  mal soviel NaCl als Harnstoff ist. Bei schweren Zerstörungen des Nierenparenchyms zeigte sich nun, daß der Harnstoffgehalt im Harn sinkt, die Menge der Chloride im Verhältnis zum Harnstoff steigt. Absolut genommen sinkt allerdings auch die NaCl-Menge. Im Harn des Gesunden ist durchschnittlich doppelt so viel NaCl als im Plasma; der NaCl-Gehalt im Harn des Nierenkranken nähert sich dem des Plasmas. — Das gleiche scheint auch für die anderen Kristalloide einschließlich Wasser Geltung zu haben.

Indem nun die funktionsuntüchtige Niere nur noch ultrafiltriert, das Ultrafiltrat aber nicht mehr reguliert, verliert sie auch ihre Rolle als Regulator im Gesamtorganismus; sie ist nicht mehr imstande, das „milieu intérieur“ aufrechtzuerhalten. — Die verminderte und nicht mehr auswählende Ausscheidung von Kristalloiden durch die insuffizienten Nieren bedingt eine Steigerung des Kristalloidgehalts im Blut, wie A. von Korányi aus der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung zuerst nachwies. — Die sich aufhäufenden Stoffwechselprodukte bedingen einen Austritt von Wasser aus den Geweben in das Blut (Hydrämie durch Entquellung). Der Nachweis dafür läßt sich im Tierexperiment erbringen, wenn man beide Nieren entfernt und kein Wasser zu trinken gibt oder das durch Atmung und Haut entweichende Wasser nur gerade ersetzt. — Die im Organismus angehäuften Stoffwechselprodukte führen dann zu Vergiftungserscheinungen (Urämie).

Der Kliniker wird sich vor allem die Aufgabe stellen, zu erkennen, ob Krankheitserscheinungen ihren Sitz in der Niere haben, renal bedingt sind oder im übrigen Körper (extrarenal) (vgl. S. 388). Praktisch hat sich dafür besonders der Volhardsche Wasserversuch bewährt. Der Kranke erhält nüchtern 1,5 l Wasser zu trinken, und es wird beobachtet, in welchen Zeiträumen und welche Mengen Harn gebildet werden; ferner welches spezifische Gewicht der Harn hat. Nach 4 Stunden erhält der Patient eine wasserarme Kost, und die Harnabscheidung wird in gleicher Weise weiter verfolgt. — Bei dieser Probe zeigt sich, daß schlecht erhaltene Wasserausscheidung bei gutem Konzentrationsvermögen fast ausschließlich auf Wasserbindung der Gewebe (extrarenal) zurückzuführen ist. Normale Wasserausscheidung bei schlechter Konzentrationsarbeit aber ist der Insuffizienz der Niere zuzuschreiben. —

Die Rückwirkung des Ausfalls der Nierenfunktion auf den Organismus. Ist beim Menschen eine Niere funktionslos oder wird sie operativ entfernt, z. B. wegen einer Geschwulst, so tritt die andere Niere als Ersatz ein, und es brauchen sich überhaupt keine Rückwirkungen geltend zu machen. Sind aber beide Nieren funktionsuntüchtig, so sucht der Organismus zunächst durch Steigerung des Blutdrucks die Filtration durch die Nieren zu vermehren; eine Rückwirkung auf das Herz, das akut hypertrophieren kann (Brasch, Volhard), ist unvermeidlich. Ferner springen andere Organe ein, die den Überschuß an Wasser und Stoffwechselprodukten zu

entfernen suchen: die Haut scheidet Wasser, Salze, Harnstoff u. a. aus, der Magen (Erbrechen), Darm, Speicheldrüsen und Lunge. — Der Stoffwechsel wird auf ein Minimum herabgesetzt (keine Nahrungsaufnahme, Müdigkeitsgefühl, Temperaturerniedrigung), um die Bildung von Stoffwechselprodukten zu vermindern. — Das Bedürfnis nach Wasseraufnahme steigt (Durst). —

Bei den im Wasser lebenden Amphibien kann die Niere ohne Gefahr für das Tier ganz ausgeschaltet werden, da hier die Haut (z. B. beim Frosch) die Niere ersetzt (M. H. Fischer).

Der Ersatz der Nierenfunktion durch andere Organe, durch die Haut, den Darm, das Gewebe u. a. und die Rückwirkung z. B. auf das Herz, die Nahrungsaufnahme usw. sind Fragen von höchster Bedeutung für den Kliniker und seine therapeutischen Maßnahmen.

## Der Harn.

### A. Der normale Harn.

Der Harn ist eine Salzlösung, die beim Pflanzenfresser alkalisch, beim Fleisch- und Allesfresser, also auch beim Menschen, normalerweise sauer reagiert.

Bei starker Säuresekretion im Magen, bei reichlicher Pflanzenkost und gewissen pathologischen Zuständen kann der menschliche Harn neutral bzw. alkalisch werden.

Die Reaktion ist auch abhängig von der Atmung. Ruht das Atemzentrum im Schlaf oder durch Schlafmittel, so wird die Kohlensäurespannung des Blutes erhöht und sein  $p_H$  nach der sauren Seite verschoben: es resultiert ein stärker saurer Harn. Unter der Einwirkung heftiger Muskelarbeit, z. B. bei Sport, seelischen Erregungen oder erregender Arzneimittel, wie Koffein, Kampher od. dgl. wird die Atmung beschleunigt, also die Abgabe von  $CO_2$  erhöht: das  $p_H$  des Blutes wird nach der alkalischen Seite verschoben, und es resultiert ein alkalisch reagierender Harn.

Unter normalen Verhältnissen ist der Harn frei von Serumeiweiß, hingegen enthält er andere kolloide, semikolloide und kristalloide oberflächenaktive Stoffe. Dies zeigt sich schon beim Schütteln, wobei Harn einen ziemlich beständigen Schaum gibt.

In dem Laboratorium von F. Hofmeister durch Kumoji Sasaki\*), M. Savaré\*) und W. Ebbecke\*) vorgenommene Untersuchungen ergaben, daß die Menge der nicht dialysierenden Stoffe in normalem Harn betragen:

beim Mann	0,87—2,356 g,	im Mittel	1,44 g	pro Tag
„ Weib	0,24—0,70 g,	„ „	0,44 g	„ „

L. Lichtwitz\*) und F. J. Rosenbach zeigten, daß man die oberflächenaktiven Stoffe dem Harn nach drei gleich brauchbaren Methoden entziehen

kann, nämlich durch Dialyse, durch Schaumausschüttelung mit Benzin und durch Alkoholfällung. — Die oberflächenaktiven Stoffe des Harns nennen Bechhold\*) und Reiner Stalagmone. Es sind Kolloide bzw. Semikolloide; ihre Dispersität ist feiner wie die der Proteine. Sie sind in Wasser leicht löslich, hochbeständig, teils sauer, teils amphoter. Zu den Stalagmonen gehören in erster Linie Eiweißabbauprodukte von Art der Oxyproteinsäuren, Albumosen und Peptone. — Ferner gehören zu den nichtdialysablen Bestandteilen des Harns Mucin (Mörner\*<sup>2</sup>)), Chondroitinschwefelsäure und Nukleinsäure, tierischer Gummi (Landwehr und Baisch) und ein stickstoffhaltiges komplexes Kohlehydrat (Salkowski). — Der gelbe Harnfarbstoff, das Urochrom, ist zwar oberflächenaktiv und gut adsorbierbar, aber nicht kolloid.

Die Harnkolloide üben eine Schutzwirkung auf kolloides Gold aus (Goldzahl 0,69—0,81 mg). —

Die Gesamtheit der Stalagmone, also der kolloiden, semikolloiden und nichtkolloiden oberflächenaktiven Bestandteile ist im normalen Harn in einer durchschnittlichen Menge enthalten, die normalerweise nicht überschritten wird. Der Stalagmongehalt weist nach Zandrén\*) eine tägliche Kurve auf, deren höchste Werte den Mahlzeiten nach etwa 10—14 Stunden folgen. Bei der Nahrungsaufnahme sind an der Stalagmonausscheidung vor allem Eiweiß und Kohlenhydrate beteiligt. Hunger und körperliche Anstrengung bedingen eine Vermehrung der Stalagmone im Harn, offenbar als Ausdruck einer Vermehrung von Eiweißschlacken.

Für die vergleichende Bestimmung der Erniedrigung der Oberflächenspannung des Harns durch die Stalagmone hat Schemensky\*) eine praktische Methodik geschaffen. Er verdünnt den Harn auf ein spez. Gewicht von 1,010 und bestimmt dessen Tropfenzahl durch das Stalagmometer. Dann entfernt er die oberflächenaktiven Stoffe des Harns durch Kohle und bestimmt von neuem die Tropfenzahl. Das Verhältnis dieser beiden Zahlen nennt er den „stalagmetrischen Quotienten“. — Wichtiger ist der „Säurequotient“, der in gleicher Weise gewonnen wird, nachdem der Harn durch Zusatz von Salzsäure auf eine einheitliche H-Ionenkonzentration gebracht ist. Bei normalen Urinen ist der stalagmetrische Quotient  $< 1,00$ , der Säurequotient meist  $< 2,00$ . Um Dezimalen zu vermeiden, schreibt Verfasser 100 und 200.

Die geschilderten, bei der Stalagmetrie des Harns gewonnenen Ergebnisse fanden teils Zustimmung (von Oettingen\*), teils Widerspruch (von Hahn<sup>2</sup>)), ohne daß bisher eine bessere Grundlage geboten wäre, welche den Einfluß der Stalagmone von einheitlichen Gesichtspunkten erkennen ließe (Bechhold\*<sup>26</sup>)).

Viskositätsmessungen an Harn haben bisher keine praktische Bedeutung erlangt (vgl. Ernst Joël\*<sup>2</sup>)).

Wenn wir teleologisch an die Frage herantreten und überlegen, welchen Zweck haben die Kolloide im normalen Harn, so ist es wohl der, den

Harn klar nach außen zu befördern. Sie sollen verhindern, daß sich Sedimente bereits innerhalb des Körpers bilden. Wo. Pauli sowie H. Bechhold und J. Ziegler haben nachgewiesen, daß Gegenwart von Albumin die Löslichkeit von Harnsäure in Wasser bedeutend erhöht, ähnliches konnte L. Lichtwitz für Harnkolloide zeigen<sup>1)</sup>. Er schreibt von einer Frau mit myeloischer Leukämie:

„Er (Harn) war hell, stark sauer, frei von Eiweiß und Albumosen. Er hatte ständig ein Sediment von gut ausgebildeten Harnsäurekristallen usw. Nur am 27. IX. war der Urin klar. Der undialysierte Harn hatte keine Schutzwirkung, bis auf den Urin vom 27. IX., dessen Goldzahl bei 0,4 mg lag.“

Aus den Löslichkeitsbestimmungen von Wo. Pauli\*) und M. Samec (s. S. 168), wissen wir, daß Kolloide gerade die Löslichkeit schwer löslicher Elektrolyte erhöhen. So verstehen wir, daß sich im Harn auch Phosphate, Carbonate und Oxalate in einer Konzentration finden, in der sie ohne Gegenwart von Kolloiden bereits sedimentieren würden. — Tritt aber trotzdem Entmischung ein, so erfolgt dieselbe, worauf H. Schade\*<sup>14)</sup> aufmerksam macht, in Form von Tröpfchen. — Dies hat meines Erachtens zweierlei Bedeutung: ein Tropfen wirkt nicht als Kristallkeim, d. h. der Tropfen wächst nicht weiter, wie ein Kristall, es kommt also unter normalen Verhältnissen nicht zur Ausbildung größerer Gebilde. Ferner wirkt der Tropfen, im Gegensatz zum scharfkantigen Kristall, nicht als Reiz auf die Harnwege. Jedenfalls ist ein normaler Kolloidgehalt des Harns erforderlich; treten Abweichungen auf, so kann es, wie H. Schade nachwies, zur Bildung von Harnsteinen kommen (vgl. S. 302).

Mit Harn kann man Goldchlorid zu rotem bis blauvioletter kolloiden Gold reduzieren. Dies war bereits den Alchymisten bekannt: ihr „aurum potabile“, welches Paracelsus für Zustände von „Geistesverwirrung“ empfahl, wurde mit Harn hergestellt. E. Richter\*) läßt die Methode in modernem Gewand auferstehen: er benutzt sie, um die reduzierenden Bestandteile des Harns nachzuweisen.

### B. Der pathologische Harn.

Die Niere verhält sich wie eine sehr empfindliche Membran. Eine leichte Blutdruckerhöhung, eine venöse Stauung genügen bereits, um Eiweißstoffe im Urin erscheinen zu lassen. — Wird die Niere lädiert durch Veränderung des Nierenparenchyms, so kann es uns nicht wundernehmen, wenn Blutbestandteile in höherem oder geringerem Maße sich in den Harn mischen.

Unter den kolloiden Stoffen lenken vor allem die Serumbestandteile Serumalbumin und -globulin die Aufmerksamkeit des Klinikern auf sich. Sämtliche üblichen Methoden für ihren Nachweis beruhen darauf, daß das Eiweiß durch Kochen oder durch eine Substanz, mit der es in Verbindung

<sup>1)</sup> G. Klemperer hat bereits 1902 auf den hemmenden Einfluß von Kolloiden, wie Seife, Gelatine, Stärkekleister, auf die Fällung der Harnsäure hingewiesen. (G. Klemperer, Verh. d. Kongresses f. inn. Medizin, Wiesbaden 1902.)



tritt (Sublimat, Pikrinsäure, Sulfosalizylsäure usw.), irreversibel koaguliert und durch einen zweiten Vorgang (Salpetersäure, sonstige Elektrolyte) ausgeflockt wird. Soll der Harn noch weiter, insbesondere auf Zucker, untersucht werden, so ist vorher jede Spur von Eiweiß zu entfernen. Häufig gelingt es nicht, durch Koagulieren und Ausflocken die letzten Spuren Eiweiß zu entfernen. In diesen Fällen muß man zu einem Adsorptionsmittel greifen; man schüttelt mit Tierkohle oder Kieselgur, oder man erzeugt im Harn einen Niederschlag (versetzt mit Bleiazetat, filtriert und entfernt das Blei durch Natriumphosphat).

Auch die anderen undialysierbaren Bestandteile des Harns weisen beim pathologischen Harn Veränderungen in den Mengenverhältnissen auf. Sie sind insbesondere bei kruppöser Pneumonie (4,22—4,88 g pro Tag) und bei Eklampsie (bis zu 13,84 g im Liter) enorm vermehrt.

Einen besonders kolloidreichen Harn scheiden Epileptiker aus (Loewe\*); ferner findet sich Vermehrung der Kolloide bei fieberhaften Erkrankungen und bei Gewebeerfall. — Diese Kolloide enthalten meist ein peptisches Enzym, das bei Epileptikern aus dem durchlässiger gewordenen Enddarm stammen dürfte. Solche Enzyme findet man auch bei gesunden Menschen bei Darmstörungen. Bei infektiösen Prozessen und aseptischem Gewebeerfall dürften die Enzyme aus den zerfallenden Zellen herrühren (Hedin\*) und Masai, H. Pfeiffer\*), Standenath und R. Weeber).

Die Bestimmung der oberflächenaktiven Stoffe im Harn durch den stalagmometrischen Quotienten (s. S. 393) hat diagnostische und prognostische Bedeutung erlangt. Umfangreiche Untersuchungen von Schemensky\*<sup>2)</sup> zeigten, daß in Gallenfarbstoffurinen (Leberschädigung), sowie bei Nierenkrankheiten (Nephrosen, Nephritiden und Pyelitiden) und bei Zystitis der Quotient weit über die Norm erhöht ist. Von besonderer Bedeutung erwies sich eine Erhöhung des Quotienten für die Früh- und Differentialdiagnose von Karzinom und von Schwangerschaft. Im allgemeinen kann man sagen, daß eine Erhöhung des stalagmometrischen Quotienten, eine Vermehrung der Stalagmone im Harn, auf abnorme physiologische Vorgänge im Organismus hinweisen (vgl. auch D. Adlersberg\*) und Adlersberg\*) und Sugár).

Eine weitere wertvolle diagnostische Methode verdanken wir O. Rehm\*): er überschichtet Harn mit Toluol und beobachtet die Art der Schaumbildung an der Grenzfläche der beiden Flüssigkeiten.

Aus der Vermehrung der Schaumbildung bei Diabetikern schließt H. Přibram\*) auf Vermehrung der Harnkolloide, die durch Insulinwirkung heruntergeht.

Fibrin, Nukleoalbumine, Blut und Blutfarbstoffe, sowie die gesamten übrigen dem Organismus entstammenden organisierten Bestandteile sind eine Folge von lokalen Erkrankungen der Nieren oder Harnwege und können an dieser Stelle nicht weiter berücksichtigt werden. — Wünschenswert wären auch eingehendere Studien über Albumosurie und Peptonurie vom Standpunkt der Kolloidforschung.

Eine ganz besondere Stelle nehmen die Zylinder ein. Es sind dies gewissermaßen Abgüsse der Harnkanälchen, länglich gewundene, walzenförmige Gebilde, die bei Nierenentzündung (Nephritis) auftreten können und je nach Eigenschaft und Form (hyaline, fein granulierte, grob granulierte usw.) dem Arzt diagnostische Fingerzeige geben. Die Zylinder sind nach M. H. Fischer\*<sup>1)</sup> Epithelzellen der Niere, die sich durch pathologische Säurebildung losgelöst haben.

Eine eingehende Studie hat H. Schade den Harnsteinen gewidmet. Er sieht die Ursache von deren Bildung in entzündlichen Prozessen, wobei an fibrinartigen Gerinnseln oder Schleimhautfetzen sich Urate und sonstige schwer lösliche Salze in der S. 302 geschilderten Weise ausscheiden. Die Schichtung entsteht durch öftere Wiederholung dieses Prozesses. Die Schadesche Erklärung, wonach Fibringerinnsel als primäre Ansatzstellen anzusehen seien, hat Widerspruch gefunden; die Frage der Entstehung von Harnsteinen ist noch Gegenstand der Diskussion (R. Kohler\*<sup>2)</sup>). — Eine andere Gruppe von Harnsteinen, die ohne entzündliche Vorgänge entsteht, ist durch geringen Kolloidgehalt charakterisiert. Sie entstehen aus sehr harnsäurereichen Harnen durch tropfige Entmischung, oft schon in der Niere (Nierengriß). Zwischen diesen beiden Grenzfällen gibt es alle Arten von Übergängen.

Eine sehr interessante Untersuchung verdanken wir Martin H. Fischer\*) und M. O. Hooker über die Fehlingsche Reaktion. Diese ist eine der gebräuchlichsten Reaktionen, um Zucker im Harn nachzuweisen. Sie beruht darauf, daß eine alkalische Kupferlösung durch den Zucker zu Kupferoxydul reduziert wird. Jedem, der diese Reaktion häufiger anwendet, fällt auf, wie verschiedenfarbig das  $\text{Cu}_2\text{O}$  von Fall zu Fall ausfällt: bald ist es rot, gelb oder selbst grün. M. H. Fischer wies nun nach, daß diese Verschiedenfarbigkeit lediglich auf Dispersitätsunterschieden des Kupferoxyduls beruht, deren Entstehen bedingt ist durch den Gehalt des Diabetikerharns an Zucker und anderen Substanzen, die das Wachstum des  $\text{Cu}_2\text{O}$ -Keims beeinflussen. Am größten dispers ist das rote, am feinsten das grüne  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

### Schweißdrüsen.

Die Menge des täglich ausgeschiedenen Schweißes ist äußerst wechselnd. Bei mittlerer Wasserzufuhr, mittlerer Außentemperatur und Ruhe beträgt sie bei einem Menschen von 70 kg ca. 700 ccm in 24 Stunden (nach A. Schwenkenbecher). Beim Marschieren im Sommer fand Cramer Werte von über 3 Liter und H. Strauß konnte bei Schwitzprozeduren gar Schweißabgaben von  $\frac{1}{2}$ —1 Liter in einer halben Stunde konstatieren.

Mehr als irgendeine andere Drüse sind die Schweißdrüsen abhängig von Nerveneinflüssen, doch ist kaum zu bezweifeln, daß auch hier die Ultrafiltration des Blutplasmas eine Hauptrolle spielt, zumal die Schweißdrüsen einen ähnlichen knäueelförmigen Bau besitzen wie die Glomeruli der Niere. Als Belege mögen folgende Angaben dienen. Der Schweiß enthält nur die

leichtest diffundierenden festen Bestandteile, nämlich NaCl und Harnstoff, während die schwer diffusibeln Salze, Phosphate und Sulfate, nur spurenweise darin vorkommen. Bei intensivem Schwitzen (Bergsteigen) können über 10 g NaCl im Schweiß ausgeschieden werden. Die Tatsache, daß sich auch stickstoffhaltige Stoffwechselprodukte darin finden, deckt sich mit meiner Annahme, daß die  $\text{NH}_2$ - und  $\text{NH}_3$ -Gruppe die Diffusion in Gallerten begünstigen (vgl. S. 56). Die saure Reaktion rührt wahrscheinlich von den Talgdrüsen her; bei künstlich gesteigerter Sekretion wird der Schweiß alkalisch (entsprechend dem Blutplasma).

### Die Milch.

Unter allen Nahrungsmitteln ist die Milch das wichtigste; ihr galt deshalb vor allem die Untersuchung des Nahrungsmittelchemikers und des Arztes. Man bestimmte ihr spezifisches Gewicht, ihren Fettgehalt und ihre fettfreie Trockensubstanz, eventuell auch noch ihren Kasein- und Albumingehalt, ihren Gehalt an Milchzucker und Salzen (Aschenbestandteile); aber erst den allerletzten Jahren war es vorbehalten, auf die bedeutsame Rolle hinzuweisen, die der Zustand der kolloiden Bestandteile spielt.

Die Milch ist eine wäßrige Lösung von Kristalloiden (Salzen und Milchzucker), in der die Kolloide Kasein und Albumin enthalten sind, und die ferner eine Emulsion von Fett enthält.

Während die kolloiden Bestandteile und das Fett der Milch in weiten Grenzen schwanken, je nach Ernährung, Jahreszeit, Alter usw. (5—8,6%), sind Wasser und Kristalloidgehalt fast konstant. G. Cornalba\*) wies dies durch umfangreiche Untersuchungen an großen Kuhherden nach. Die weitesten Grenzen für den Gehalt an gelösten Stoffen betragen nur 5,9—6,6%, während im allgemeinen die Schwankungen sich nur zwischen 6,05 und 6,25% bewegen. — Wir dürfen daraus schließen, daß die Milch das Produkt mindestens zweier Bildungsvorgänge ist. Der eine ist das Ergebnis einer Ultrafiltration des Blutes, die ein Ultrafiltrat von konstantem Wasser- und Kristalloidgehalt liefert. Dieser Lösung werden dann durch einen zweiten Prozeß die Kolloide und das Fett zugemischt.

Die Fettkügelchen der Milch (Milchkügelchen) haben einen Durchmesser von 0,1—22  $\mu$ . Auf maschinellem Wege gelingt es, sie so weit zu zersplittern, daß sie mikroskopisch nicht mehr wahrnehmbar sind; sie besitzen dann nach Wiegner\*<sup>1 u. 2</sup>) im Mittel einen Durchmesser von 0,27  $\mu$ . Solche sog. homogenisierte Milch wird als besonders leicht verdaulich empfohlen; auch besitzt sie den Vorzug, daß sie weder durch Stehen (Schwerkraft), noch durch Zentrifugieren entrahmt werden kann.

Auch bei gewöhnlicher Milch wird eine vollkommene Trennung des Rahms weder durch Stehen noch durch Zentrifugieren erreicht; es resultiert stets eine undurchsichtige Milch, welche noch die kleinsten Fettkügelchen enthält. Ebenso wenig ist eine Scheidung beim Filtrieren durch die dichtesten Chamberlandkerzen zu erzielen. Vermittels Ultrafilter, welche Albu-

min noch vollkommen durchlassen, können sämtliche Fettkügelchen zurückgehalten werden.

Will man aus Rahm Butter herstellen, d. h. die Milchkügelchen vereinigen, so muß der Rahm gestoßen werden, da sich zwischen den einzelnen Kügelchen wäßrige und wasserlösliche Bestandteile der Milch als Scheidewände befinden, die gesprengt werden müssen. Merkwürdigerweise lassen sich die Milchkügelchen nicht in Äther lösen, wenn man Kuhmilch damit schüttelt<sup>1)</sup>. Wäre das Milchfett eine gewöhnliche Emulsion, wie Öl in Wasser, so müßte man beim Schütteln mit Äther das Fett vollkommen entziehen können. — Daraus wurde geschlossen, daß auch in der Milch die Fettkügelchen von einer für Äther undurchdringlichen Hülle umgeben sind. Setzt man der Milch Kalilauge oder Essigsäure zu, so wird das Hindernis beseitigt; ebenso kann man aus getrockneten Milchkügelchen das Fett durch Ätherbehandlung entfernen und behält die Hüllen zurück. Aus der homogenisierten Milch läßt sich das Fett auf keine Weise durch Ätherextraktion völlig erschöpfen.

Über die Hüllen der Milchkügelchen hat sich eine ziemlich reiche Literatur entwickelt (vgl. Voeltz\*), die wir heute wohl zum größeren Teil als wertlos bezeichnen können. Insbesondere die Versuche, durch chemische Mittel die Hüllen abzuschneiden, müssen als verfehlt bezeichnet werden, da hierdurch der Gleichgewichtszustand der Milch geändert wird. Am glücklichsten ist noch die Versuchsanordnung von Voeltz, aus der wenigstens qualitativ die Existenz der Serumhüllen dargetan wird. Auf die quantitativen Ergebnisse ist kein Wert zu legen, da sich die Zusammensetzung der Hüllen beim Passieren der Wasserschicht ändern muß. Voeltz schichtet unter eine Wassersäule von 50 cm eine Milchsäule von ca. 10 cm Höhe. Die Milchkügelchen steigen durch die Wasserschicht nach oben und befreien sich hierbei von allen wasserlöslichen Bestandteilen. Schließlich wird der so gebildete Rahm abgeschöpft, entfettet und die Substanz untersucht. — Die Zusammensetzung erwies sich als außerordentlich schwankend und enthielt qualitativ die Asche und organischen Bestandteile der Milch, soweit sich das aus der bloßen Bestimmung von Asche, organischer Substanz, N, Ca und P entnehmen läßt. Voeltz hat auch durch Emulsion von Butterfett in entrahmter Milch künstliche Hüllen erzeugt und diese mit den natürlichen Hüllen verglichen.

Auf Grund unserer Kenntnisse von der Ausbreitung kolloid gelöster Stoffe an Grenzflächen dürfte das Phänomen der Milchfetthüllen (ganz unzutreffend auch Serumhüllen genannt) nicht allzu schwer zu erklären sein. Nach G. Quincke breitet sich ein Stoff an der Grenzfläche zweier Flüssigkeiten (oder eines Gases und einer Flüssigkeit) aus, wenn dadurch die Oberflächenspannung der gemeinsamen Grenzfläche verkleinert wird. Öl breitet sich z. B. an der Grenzfläche Wasser/Luft aus. Wir wissen durch W. Rams-

---

<sup>1)</sup> Aus Frauenmilch hingegen mit ihrem weit geringeren Eiweißgehalt läßt sich das Fett durch Äther leicht ausschütteln.

den\*) und Metcalf\*) (vgl. S. 36 u. ff.), daß sich Eiweiß und Pepton an der Grenzfläche Wasser/Luft in Form fester Häute abscheiden. G. Quincke\*<sup>2</sup>) hat gezeigt, daß die Emulsionen der Pharmakopöe um jede Fettkugel eine Hülle von Gummilösung besitzen. H. Bechhold\*<sup>1</sup>) hat auf Grund dieses Phänomens eine Erklärung für die Wirkung der Schutzkolloide gegeben, welche die Ausflockung anorganischer Kolloide und Suspensionen hindern.

Eine einfache Überlegung zeigt, daß eine Fettkugel in einer Eiweißlösung sich mit einer Eiweißschicht umgeben muß. Da die Oberflächenspannung an der Grenzfläche Eiweiß oder Serum/Fett (0,4—1,6) kleiner ist als die von Wasser/Fett (1,6—2,4), so muß sich das Eiweiß der Milch an der Oberfläche der Milchkügelchen ansammeln. — Schon aus einem Versuch von Ascherson\*) ergibt sich die Richtigkeit dieser a priori aufgestellten Annahme. Ascherson emulgierte Olivenöl in einer alkalischen Lösung von Hühner-eiweiß und beobachtete, daß sich die Öltröpfchen mit einer Eiweißmembran umgeben hatten. — Die Stärke und Zusammensetzung der Milchkügelhüllen wird naturgemäß mit der Zusammensetzung nicht nur der kolloiden Milchbestandteile wechseln, sondern auch mit der der kristalloiden, besonders der Salze. Beim Passieren der Wasserschicht (in der Voeltzschen Versuchsanordnung) werden sich die Hüllen wieder verändern, und auf Grund der erwähnten Ramsden- und Metcalfschen Untersuchungen brauchen wir uns nicht zu wundern, wenn die meisten Beobachter (einschließlich Voeltz) die Überzeugung aussprechen, daß die Hüllen um die Milchkügelchen feste Membranen seien. In Wahrheit ist noch nicht der entfernteste Beweis dafür geliefert, daß dies wirklich der Fall ist, solange die Kügelchen sich in der Milch befinden. — Ferner ist vorauszusehen, daß mit der Größe der Milchkugeln die Zusammensetzung ihrer Hüllen wechselt. Voeltz glaubt noch, daß die Hüllen bei den einzelnen Fettkügelchen auf Grund ihrer Entstehung (in der Brustdrüse) individuell verschieden seien. Aber gerade seine Beweise überzeugen mich, daß diese individuelle Verschiedenheit auf rein physikalischen Ursachen basiert, nämlich auf den außerordentlichen Schwankungen in der Zusammensetzung, je nachdem früher oder später aufgestiegene, je nachdem große oder kleine Fettkügelhüllen untersucht wurden.

Eine interessante Weiterführung dieser in der ersten Auflage dieses Buches entwickelten Gedanken verdanken wir G. Wiegner\*<sup>1 u. 2</sup>). Er verglich verschiedene physikalische Eigenschaften von gewöhnlicher und homogenisierter Milch. Er fand, daß mit zunehmender Zerteilung der Fettkugeln (beim Homogenisieren wird eine Fettkugel in ca. 1200 zerteilt) ein Anstieg der inneren Reibung stattfand, der sich aus der zunehmenden Adsorption von Kasein an die vergrößerte Oberfläche der Fettkugeln erklären läßt. Auf Grund der Hatschekschen\*<sup>3</sup>) Formel berechnet G. Wiegner, daß die Dicke der Adsorptionshüllen 6—7  $m\mu$  beträgt, so daß in normaler Milch 2%, in homogenisierter 25% des Gesamtkaseins an das Fett adsorbiert sind.

Das Kasein der Milch, an sich unlöslich in Wasser, ist eine ziemlich starke Säure, die Lackmuspapier rötet und Kohlensäure aus ihren Salzen aus-

treibt. Man kann z. B. Kasein in Lösung bringen, indem man es mit in Wasser suspendiertem Kalziumkarbonat schüttelt, wobei  $\text{CO}_2$  entweicht. — In der Milch wird das Kasein durch Kalksalze in Lösung gehalten, und es ist eine alte, auch heute noch nicht ganz beantwortete Frage, welcher Art diese Lösung ist.

Filtriert man Milch durch Tonzellen oder schüttelt man sie mit Tonzellenpulver, so wird Kasein abgeschieden (Hermann\*) und Fr. Dupré). Hierbei bleiben nach verschiedenen Autoren nur 26—40% des Kalks gelöst in den Molken. — Filtriert man Milch durch Ultrafilter (Bechhold\*<sup>4</sup>), ohne zu rühren, so scheidet sich ebenfalls Kasein auf dem Filter ungelöst aus. Beim Tonzellenpulver erfolgen offenbar eine Adsorption und Ausflockung des hydrolysierten Kaseins der Kasein-Kalziumverbindung, ähnlich wie bei den Salzen basischer Farbstoffe durch die Textilfaser oder Holzkohle.

Bei der Ultrafiltration wird die lösende, hydrolytisch gespaltene Kalziumverbindung abfiltriert und das Kaseinsol fällt aus.

Über den Anteil des echt gelösten und des kolloid gelösten Kalkes haben P. Rona\*<sup>2</sup>) und L. Michaelis Untersuchungen mit der „osmotischen Kompensationsmethode“ (vgl. S. 123) in der folgenden Weise angestellt. Sie dialysierten Vollmilch gegen Eisenmolke (Milch, aus der die Eiweißkörper durch kolloides Eisenoxyd entfernt waren), ferner gegen Labmolke (Kasein durch Lab entfernt) und gegen destilliertes Wasser. Während Vollmilch durchschnittlich ca. 0,15% CaO enthält, ist der Kalkgehalt von Eisenmolke ca. 0,12% CaO, der von Labmolke nur 0,04—0,06% CaO. — Die Werte für den diffusiblen Kalk stellten sich auf 0,06—0,07% CaO ein und betragen somit 40—50% des Gesamtkalkes.

Merkwürdigerweise enthält die Eisenmolke mehr Kalk als wirklich diffusibel ist, somit muß bei der Ausflockung des Kaseins durch kolloides Eisenoxyd Kalk in echte Lösung gehen. Ferner enthält aber die Eisenmolke viel weniger Phosphorsäure als die Milch, sie muß also vom Eisenoxyd gefällt werden. Demnach kann keine erheblichere Menge Kalziumphosphat in kolloider Lösung sein, sonst müßte der Kalk mit der Phosphorsäure vom kolloiden Eisenoxyd zurückgehalten worden sein. Offenbar ist der Kalk zu erheblichem Teil als wenig elektrolytisch dissoziiertes Kaseinsalz in Lösung. Dafür sprechen auch die übrigen Eigenschaften bei Verschiebung des Gleichgewichts (Gefrierpunktserniedrigung, Leitfähigkeit).

Albumin. Die Milch der verschiedenen Tiere unterscheidet sich außerordentlich durch den verschiedenen Gehalt der Hauptbestandteile; insbesondere das Verhältnis von Kasein zu Albumin ist sehr gegensätzlich, wie nachstehende Daten zeigen mögen:

	Kasein:	Albumin:
Kuh . . . . .	3,02%	0,53%
Mensch . . . . .	1,03 „	1,26 „
Ziege . . . . .	3,20 „	1,09 „
Schaf . . . . .	4,97 „	1,55 „
Esel . . . . .	0,67 „	1,55 ..

Welche Bedeutung diese Differenzen für den Aufbau des betreffenden Organismus haben, können wir heute noch nicht sagen; die Verdaulichkeit aber dürfte nach den Untersuchungen von J. Alexander\*) und J. G. Bullowa von diesem Verhältnis bedingt sein. Die Forscher kommen zu der Ansicht, daß das reversible Albumin als Schutzkolloid für das irreversible Kasein funktioniere. Zur Begründung führen sie an, daß die albuminreiche Frauenmilch nur schwer durch Säuren oder Lab zu koagulieren sei, daß man das gleiche bei Kuhmilch erreichen könne, wenn man sie durch Zusatz von etwas Gelatine, Gummiarabikum, Eiweiß oder dgl. schütze.

Im Dunkelfeld zeigt Frauenmilch eine weit feinere Verteilung als Kuhmilch, wie sich aus den Untersuchungen von J. Lemanissier\*), A. Kreidl\*<sup>1 u. 2</sup>) und Neumann sowie G. Wiegner ergibt. Bei der Kuhmilch sind zwei verschiedene Formelemente (Kasein und Fett) im Dunkelfeld deutlich unterscheidbar, während sich bei Frauenmilch fast nur die Fettkügelchen bemerkbar machen. Größer sind die Submikronen in der Esels- und Kuhmilch, am größten in der Schafsmilch. — Bei der gekochten Milch sind die Submikronen größer und verschwinden langsamer bei der Behandlung mit Lösungsmitteln (Pottasche, Magensaft) als bei ungekochter Milch, ein Hinweis, daß ungekochte Milch leichter verdaulich ist als gekochte.

Auch durch die Steighöhe in Filterpapier und die Diffusionserscheinungen auf Löschkarton unterscheiden sich Frauen- und Kuhmilch. So steigt z. B. nach A. Kreidl\*) und Lenk Kuhmilch in 150 Minuten 2,5 cm, Frauenmilch hingegen 10,8 cm hoch. — Selbst die verschiedenen Perioden der Laktation machen sich durch die Viskosität bedingt, welche wieder von dem Kasein- und Albumingehalt abhängig ist. — Bringt man einige Tropfen Kuhmilch auf Löschkarton, so beobachtet man drei Zonen (Fett, Kasein, Kristalloidlösung), während die Frauenmilch nur zwei aufweist (Fett und andere Bestandteile).

Wegen Milchuntersuchung und Molkereiprodukten verweise ich auf S. 194 u. ff.

An dieser Stelle sei noch auf die Hautbildung beim Kochen von Milch hingewiesen. Die Erscheinung ist offenbar gleichwertig der Bildung fester Häute aus Farbstoff und Peptonlösungen (vgl. S. 36 u. ff.).

Die klinischen Erfahrungen lehren, daß rohe Milch besser bekömmlich ist als gekochte. Es wurde dies der Gegenwart von Enzymen zugeschrieben, die beim Erhitzen zerstört werden, ohne daß man jedoch irgendwelche Gründe für die Wirkung jener Enzyme anführen konnte. Die neueren Forschungsergebnisse sprechen dafür, daß mit dem Kochen erhebliche Zustandsänderungen verbunden sind.

P. Grosser\*) stellte Ultrafiltrate von Milch her und fand, daß beim Aufkochen der Kalk fester an die Milchkolloide gebunden wird, daß die Ultrafiltrate von gekochter Milch kalkärmer sind. Auch der Stickstoff- und Phosphorgehalt der Frauenmilch nimmt beim Kochen ab, während

er bei Kuhmilch annähernd der gleiche bleibt. Grosser fand z. B. folgende Mengen CaO in den Ultrafiltraten:

	Ultrafiltrat	
	von Rohmilch	von 5 Minuten gekochter Milch
Frauenmilch . . . . .	0,017 % CaO	0,007 % CaO
Kuhmilch . . . . .	0,041 „ „	0,034 „ „

Auch die Dauer des Kochens war von Einfluß.

Besonders auffallend ist indessen, daß der Gefrierpunkt des Ultrafiltrats von roher und gekochter Milch kaum verschieden ist.

Beim Eintritt in den Magen wird das Kasein durch den sauren Magensaft und das Lab als grobklumpige, schwer verdauliche Masse koaguliert. Man pflegt daher der Milch bei der Kinderernährung Mehl beizufügen, um zarte Gerinnsel zu erhalten oder bei Erwachsenen die Milch in Form von Sauermilch, Kefir oder dgl. in feinere Verteilung zu bringen und sie besser bekömmlich zu machen.

## Kapitel XXI.

### Der Nerv.

Nervengewebe enthält rund 70 % Wasser, über 20 % Lipide und weniger als 10 % Proteine.

Im mikroskopischen Bilde erkannte man, daß die Nervenzellen und Nervenfasern im wesentlichen aus einem eiweißartigen fibrillär strukturierten Material bestehen, das der Nervenleitung dient. Die Nervenfasern sind umhüllt von der Markscheide, die hauptsächlich aus Lipoiden gebildet wird und als Isolator dient.

Diese Lipide bilden durch Vermittlung hydrophiler Kolloide eine stabile gallertartige Emulsion. Über die Rolle der Wasserbindung sowohl bei den Lipoiden als auch bei den Proteinbestandteilen der Nerven, insbesondere der Gehirns substanz, ist noch sehr wenig bekannt.

Mit Recht warnt R. E. Liesegang\*<sup>8)</sup> die Anthropologen, den Gehirngewichten (Gehirn von Pettenkofer 1320 g, von Helmholtz 1900 g) eine erhebliche Bedeutung zuzuschreiben. Da durch Krankheit, Alter usw. Veränderungen in dem Wasserbindungsvermögen eines Gehirns bedingt sind, so bieten im allgemeinen die Gehirne von Menschen nach deren Tod keine Vergleichsmöglichkeiten.

Masuda\*) hat folgende Zahlen angegeben:

	Mensch I	Mensch II
Gewicht des Gehirns . . . . .	1290 g	1133 g
Trockensubstanz . . . . .	176,36 „	260,30 „
1 g Trockensubstanz enthält Wasser .	6,14 „	3,55 „
Bei gleichem Wassergehalt wie Hirn II hätte gewogen Hirn I	767 g	
„ „ „ „ „ I „ „ „	II 1858 g	



Martin H. Fischer\*) hat mit M. O. Hooker Versuche über die Quellung von Gehirn und Rückenmark in Säuren und Salzlösungen angestellt und findet einen vollkommenen Parallelismus mit dem Verhalten von Fibrin<sup>1)</sup>. Wesentlich für die Ergebnisse ist, daß ganz frisches Nervengewebe normaler Tiere verwendet wird; kranke Kaninchen, ja schon das Herumjagen des Tieres vor der Tötung gaben unvergleichbare Resultate. Mit Recht kritisiert Fischer die Versuche von J. Bauer\*) und J. Bauer\*) und Ames, die Material verwandten, welches schon 6—24 Stunden abgestorben war. Durch die postmortale Säureanhäufung verlieren diese Versuche jede Vergleichsmöglichkeit.

Deshalb verdienten die interessanten Versuche von H. Klose\*) und H. Vogt gerade in Richtung der Kolloidforschung eine Fortsetzung. Bei Hunden, denen die Thymusdrüse entfernt war, fanden diese Forscher eine Säureüberschwemmung, bei der eines der Lokalisationszentren offenbar auch das Nervensystem (graue Substanz) war. Das Gehirn des thymektomierten Hundes füllte den Schädel vollkommen aus, die Ganglienzellen waren gequollen.

Ettisch\*) und Jochims haben überlebende Nerven im Dunkelfeld untersucht und sie der Einwirkung von Elektrolyten,  $p_H$ -Änderungen und Alkoholen unterworfen. Wie bei anderen Kolloiden fanden sie auch hier Strukturänderungen durch Ionen und Ionenantagonismus, welche mit Funktionsänderungen parallel laufen. Bei den Alkoholen trat besonders der entquellende bzw. koagulierende Einfluß auf Bindegewebe und Protoplasmakolloide hervor, während er auf das Mark nur gering war.

Wie erwähnt ist das Mark eine gallertige Fettemulsion. Sie kann sich verflüssigen, wenn die disperse Phase, das Fett, gröber wird, die Fetttropfchen sich zu größeren sichtbaren Tropfen vereinigen. Bei einer Fettemulsion wird dies durch Säure, Salze u. dgl. Faktoren erreicht. Auch für die „Gehirnerweichung“ machen Martin H. Fischer\*) und M. O. Hooker solche Faktoren verantwortlich, welche die Mark-Emulsion verflüssigen.

#### Nervenerregung und Quellungszustand.

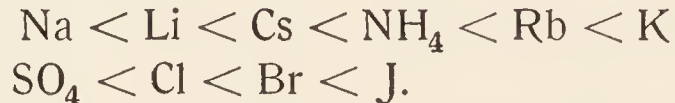
Wegen der Betheschen Theorie der Erregung, die auch für den Nerven gilt, verweisen wir auf das S. 336 Gesagte.

Schon mehren sich die Zeichen dafür, daß die Kolloidforschung berufen ist, auch das alte Problem der Nervenerregung einer Lösung näher zu bringen.

Bei Betrachtung der Muskelfunktion haben wir gesehen, daß diese an einen gewissen Quellungszustand gebunden ist (s. S. 338 u. 339). Das gleiche finden wir beim Nerven. Gegen saure und alkalische Reaktion ist der Nerv sehr resistent; bei  $1\frac{1}{2}$ stündigem Verweilen in einer Lösung von  $p_H = 2,4$  konnte Broemser\*) zwar eine deutliche Lähmung feststellen, doch erholte

<sup>1)</sup> Dieser Parallelismus darf nicht zu sehr verallgemeinert werden, insbesondere gegenüber Salzen der Schwermetalle ergeben sich wesentliche Verschiedenheiten, wie unveröffentlichte Versuche von H. Bechhold erweisen,

er sich rasch wieder bei  $p_H = 7,4$ . Das gleiche gilt für  $p_H = 9,55$ . — Die Versuche, welche an Frosch-Ischiadici vorgenommen wurden, ergaben ferner, daß innerhalb dieser  $p_H$ -Werte durch Alkalien eine Quellung, durch Säuren eine Schrumpfung erfolgte. Somit scheinen die erregungsfähigen Elemente vor den Schwankungen des  $p_H$  geschützt zu sein. — Auch der Nerv verliert ebenso wie der Muskel in der isotonischen Lösung von Rohrzucker oder sonstigen Nichtleitern seine Erregbarkeit und erlangt sie wieder, wenn man ihn in physiologische Kochsalzlösung legt (Mathews\*), E. Overton\*<sup>4</sup>). — Injektion von destilliertem Wasser bedingt lokale Gefühllosigkeit. Kaliumionen erhöhen die Quellung und steigern in kleinen Dosen die Nerven-erregbarkeit (Handovsky\*<sup>6</sup>); Natriumionen bedingen eine nur geringe und vorübergehende Steigerung der elektrischen Erregbarkeit. — Die Erregbarkeit der Nerven wird in verschiedenen Neutralsalzlösungen nach lyotropen Reihen geschädigt. Die Folge ist allerdings bei den verschiedenen Beobachtern (Mathews, P. v. Grützner) nicht so eindeutig, wie bei dem Muskel. Man muß dabei berücksichtigen, daß die Untersuchungsmethode nicht die gleiche war, daß auch das Eindringen der Salzlösungen durch die lipoide Isolierschicht bis zum Achsenzylinder nicht so glatt geht, wie beim Muskel. — R. Hoerber\*<sup>3</sup>) resümiert die Ionenwirkung auf die Schädigung der Nerven-erregbarkeit in folgenden Reihen:



Die Anionenreihe ist umgekehrt wie bei der Muskeleerregbarkeit. Nun wissen wir, daß die lyotropen Reihen bei der Fällung von Säureeweiß entgegengesetzt der von Alkalieweiß sind; wir wissen ferner, daß der arbeitende Muskel sauer reagiert; es ist deshalb mit einiger Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß das Nervenweiß mehr oder weniger alkalisch (negativ) ist.

Unter den zweiwertigen Kationen kommt dem Kalzium eine besondere Bedeutung zu: es wirkt entquellend, setzt im allgemeinen die Erregbarkeit herunter und hat deshalb in der Therapie weiteste Anwendung gefunden. Bei Nervenübererregbarkeit (Spasmophilie) der Kinder (Neigung zu Krämpfen) und manchen tetanischen Zuständen (Asthma nervinum und Heuschnupfen) findet man den Kalziumspiegel im Blut erniedrigt und pflegt daher Kalziumsalze zu geben (vgl. auch S. 345).

Verminderung von Ca (z. B. durch Oxalsäure oder durch Ca-arme Kost) steigert die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems. Es ist einleuchtend, daß jede Veränderung in einem Gebiet des Nervensystems ausstrahlend bedeutsame Einflüsse auf die von ihm versorgten Organe ausüben muß. Das Atemzentrum wird durch die Erhöhung der H<sup>+</sup>-Konzentration erregt; die Bildung von Säuren insbesondere der Kohlensäure beim Stoffwechsel ist somit der Automat für die Atmung. — Kalium und Kalzium sind Regulatoren für die Herznerven, also für den Kreislauf. — Die Regulierung der Wärme, ebenso wie mancher Stoffwechselfvorgänge insbesondere des Zuckerstoff-

wechsels sind von dem normalen Quellungs Zustand der Nerven, bedingt durch das richtige Verhältnis Na : K : Ca-Ionen, abhängig.

Die durch OH<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup> oder NH<sub>4</sub><sup>+</sup> bewirkte Lähmung einer Nervenstrecke läßt sich nach Woronzow\*) restituieren, wenn man sie zur Anode eines konstanten Stroms macht, während man die Restitution der H<sup>+</sup>- und Ca<sup>++</sup>-Lähmung durch Anlegung der Kathode erreicht. — Nun ist die Anlegung eines Gleichstroms von sichtbaren Änderungen im Quellungs Zustand der Achsenzylinder begleitet: an der Kathodenseite quellen, an der Anodenseite schrumpfen sie, eine Erscheinung, die L. Auerbach\*) (mit H. Munk) als Elektroosmose deutet. Damit findet aber auch die Beobachtung von Woronzow ihre Erklärung: die Änderungen im Quellungs Zustand werden durch die jeweiligen Elektroden aufgehoben.

Auch färberisch ließen sich die von Erregungen begleiteten stofflichen Veränderungen an Nerven nachweisen. Bethe\*<sup>3</sup>) fand, daß unter Einwirkung des elektrischen Gleichstroms die Achsenzylinder von lebenden Froschnerven sich an der Kathodenseite viel intensiver färben lassen, als an der Anode; abgetötete Nerven zeigen diese Unterschiede nicht. Werden die Versuche in einer kalziumfreien Lösung oder in einer Lösung von Kaliumsalzen ausgeführt, so bemerkt man im anodischen Gebiet eine Quellung und die Unterschiede in der Färbbarkeit verschwinden (A. Schwartz\*); Kalziumsalze, welche membrandichtend wirken, begünstigen die Gewinnung von „Polarisationsbildern“. — Bethe\*<sup>3</sup>) erklärt die Erscheinung auf Grund des Bethe-Toropoffschen Phänomens (vgl. S. 336) mit dem Auftreten von Säure bzw. Alkali an der Membran der Achsenzylinder. Was die Membran dichtet, muß die Polarisationserscheinung, also auch die Färbbarkeitsunterschiede verstärken, Membranlöcherung (K-Salze, Absterben) sie vermindern.

Hoeber hat Frosch-Ischiadici, welche mit dem Gastrocnemius in Verbindung standen, in isotonische Neutralsalzlösungen gelegt, bis die charakteristische Unerregbarkeit für den Induktionsstrom eingetreten war. Die Zupfpräparate der Nerven wurden dann in geeigneter Weise gefärbt. Der verschiedene Quellungs Zustand der Achsenzylinder zeigte sich nicht nur in der verschiedenen Intensität der Färbung, sondern auch daran, daß die Achsenzylinder je nach den Salzen dünne Fäden geblieben, teils bis zu breiten Bändern aufgequollen waren, und zwar folgten die Quellungsreihen den lyotropen Reihen, welche die Aufhebung der Erregbarkeit charakterisierten.

### Der Liquor cerebrospinalis.

Unsere feinsten Präzisionsinstrumente, Gehirn und Rückenmark, sind von einer festen Schutzhülle umgeben: dem Schädel und der Wirbelsäule. Diese sind jedoch den nervösen Zentralorganen nicht eng angepaßt, vielmehr besteht ein gewisser Spielraum, der mit einer Flüssigkeit, dem Liquor cerebrospinalis, kurz Liquor genannt, erfüllt ist. Es sei noch angedeutet, daß sowohl die knöcherne Hülle, wie auch das Zentralmark von Häuten umkleidet sind,

die durch ein zartes Maschenwerk miteinander in Verbindung stehen. Dieses Maschenwerk ist erfüllt von Liquor, in ihm schwimmen gewissermaßen Gehirn und Rückenmark. Dieser ist eine klare, farblose, wäßrige Flüssigkeit, die beim Erwachsenen 60—200 ccm beträgt. Neben sehr wenigen geformten Elementen und Kristalloiden enthält sie 0,02 bis 0,025<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Eiweißkörper. Durch die von H. Quincke eingeführte Lumbalpunktion (Einstich einer Hohlnadel durch die Zwischenräume des Lendenwirbelkanals) kann man dem Lebenden mehrere Kubikzentimeter ohne Schaden entnehmen. Dies hat zu wertvollen wissenschaftlichen und diagnostischen Aufschlüssen über Physiologie und Pathologie des Liquors geführt.

Der Liquor befindet sich in ständigem, langsamem Fluß; unter pathologischen Verhältnissen kann jedoch die Bildung von Liquor recht lebhaft werden, so daß unter Umständen mehrere Liter im Tag aus Fisteln entleert werden.

Zwei Theorien über die Bildung des Liquors stehen sich heute gegenüber. Am meisten Anhänger hat die, welche eine Sekretion annimmt, während Mestrezat\*), der sich für eine „filtration élective“ ausspricht, wenig Anhänger hat. — Mestrezats durch „Osmose geregelte Diffusion“ ist in unserer Ausdrucksweise nichts anderes als eine Ultrafiltration. Dafür, daß es sich um eine solche handeln dürfte, sprechen die Ergebnisse von Dolds\*<sup>2</sup>) „Methode der trockenen Tropfen“. Dold prüft eingetrocknete Tropfen bei mäßiger Vergrößerung und findet, daß solche von Liquor eine auffallende Ähnlichkeit mit Ultrafiltraten von Serum haben. — Kleine Verschiebungen bei einer Ultrafiltration sind allerdings festzustellen: das  $p_H$  liegt etwas mehr auf der alkalischen Seite (7,3 bis 7,8), die Gefrierpunktserniedrigung ist etwas stärker (0,52—0,61) infolge höheren NaCl-Gehalts.

Die auffallendste Veränderung unter pathologischen Verhältnissen erleidet der Eiweißgehalt des Liquors, wobei besonders den Globulinen eine Rolle zuzufallen scheint. Wegen der geringen Eiweißmengen (0,03% ist bereits als pathologisch anzusehen) hat man die bekannten Eiweißbestimmungsmethoden verfeinert und einige Kolloidflockungsmethoden eingeführt, die hohe Bedeutung erlangt haben. 1912 wurde die „Goldsolreaktion“ von C. Lange\*) bekannt. Sie beruht auf einer klinisch modifizierten Bestimmung der „Goldzahl“ (s. S. 97), nämlich auf Messung der Flockung von Goldhydrosol durch die Liquorkolloide. Normaler Liquor, der mit 0,4%iger Kochsalzlösung verdünnt ist, läßt in jeder Verdünnung die rote Farbe des Goldsols unverändert. Erfolgt bei irgendeiner Verdünnung Ausflockung, so weist dies auf pathologische Veränderungen hin. Insbesondere lassen sich soluetische Affektionen des Zentralnervensystems nachweisen, zu einer Zeit, zu der die Wassermannsche Reaktion noch nichts erkennen läßt, auch noch keinerlei subjektive Symptome nachweisbar sind. Die Reaktion läßt aufluetische Erkrankung (Tabes, Paralyse, Lues cerebri) schließen in Fällen, in denen auch an eine andere Erkrankung des Gehirns oder Rückenmarks gedacht werden könnte. Die Reaktion ist jedoch keine spezifische.

Auch andere Erkrankungen von Gehirn und Rückenmark geben die Goldsolreaktion; Hirnhautentzündungen, Tumoren, Gehirnblutungen unterscheiden sich von Lues durch eine Verschiebung der Ausflockungszone.

Um die großen Umständlichkeiten bei der Herstellung von Goldhydrosol zu umgehen, schlug G. Emanuel\*) eine Mastixemulsion vor, die in ähnlicher Weise mit pathologischem Liquor ausflockt. Auch diese Methode leidet an der Schwierigkeit, welche die stets gleichmäßige Bereitung einer Mastixemulsion bietet.

Unter den zahlreichen Hydrosolen, die dann weiterhin vorgeschlagen wurden, haben sich nur die beiden oben genannten und Guillains Benzoe-reaktion (Benzoeharz-Emulsion) eingeführt. — In den letzten Jahren findet die Liquorreaktion von Takata-Ara große Verbreitung; sie ist, wie sich R. Stern\*) und A. Beyer ausdrücken, keine Kolloid- sondern eine „Kolloidogen“-Reaktion. Sie beruht darauf, daß 10%ige  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung mit 0,5%iger Sublimatlösung und 0,02%iger Fuchsinlösung gemischt wird; dabei wird das entstehende Quecksilberoxydsol durch Fuchsin blau geflockt. Die Flockung wird durch Liquor modifiziert. — Damit ist ein Weg beschritten, der einen möglichst gleichen Dispersitätsgrad des Hydrosols gewährleistet, eine Schwierigkeit, welche die Anwendung der anderen Methoden technisch beschränkt.

Die Besonderheit der Kolloidreaktion des Liquors besteht darin, daß die Vermehrung der Eiweißkörper im Liquor dem Hydrosol (Gold, Mastix, Benzoe) nicht etwa einen höheren Schutz verleihen, sondern es flocken. Ferner ist darauf hinzuweisen, daß nicht etwa eine Flockung entgegengesetzt, sondern gleichgeladener Kolloide erfolgt, denn sowohl das Goldsol usw. wie die Liquorproteine sind bei dem herrschenden  $\text{p}_\text{H}$  negativ geladen. Der Aufklärung dieses Phänomens haben sich zahlreiche Forscher gewidmet; unter ihnen sind in erster Linie Ernst Joël\*<sup>1)</sup> und Willy Schmitt\*) zu nennen.

Im pathologischen Liquor sind vor allem Albumine und Globuline in verschiedenem Grade vermehrt. Die Albumine üben eine Schutzwirkung aus; die gröber dispersen Globuline adsorbieren Gold- usw.-teilchen in solchen Mengen, daß es unter Mitwirkung von Elektrolyten ( $\text{NaCl}$ ) zu einer Flockung kommt. Aus dem Zusammenspiel dieser beiden entgegengesetzt gerichteten Vorgänge ergibt sich das wechselvolle Bild der Liquorreaktion bei den verschiedenen Krankheiten und Krankheitsstadien.

Beobachtungen von Kisch\*) und Remertz deuten darauf hin, daß unter gewissen pathologischen Verhältnissen (epileptischer Anfall, Leberzirrhose) die Oberflächenspannung des Liquors von der Norm abweicht.

Die Schaumbildung beim Schütteln von normalem und pathologischem Liquor mit Toluol dürfte auf das Zusammenwirken von oberflächenaktiven Stoffen mit Formelementen zurückzuführen sein (vgl. O. Rehm\*).

## Das Integument und die Faserstoffe.

Haut, Haare, Federn, Schuppen sollen für die inneren weichen Teile des Organismus einen Schutz bilden und ihre Form erhalten.

Über den feineren Bau mancher Integumente und Fasern sind wir durch optische und röntgenographische Untersuchungen gut unterrichtet; aus ihnen haben wir auch ein tieferes Verständnis für manche Eigenschaften dieser Gebilde gewonnen.

Ebenso wie gewisse anorganische Fasern (Fasertonerde, Asbest u. a.) sind die meisten organisierten Fasern doppelbrechend (L. Jost\*); allerdings beruht diese Doppelbrechung auf anderen Ursachen, als beispielsweise bei Kristallen. Bei manchen anorganischen Fasern wird sie durch deren lamellenartige Struktur erzeugt (H. Ambronn); sie ist auch den Kieselshalen der Diatomeen (z. B. Pleurosigma und Amphipleura) eigen, wahrscheinlich auch dem Tabashir, der kolloiden Kieselsäure, die in den Internodien mancher Bambusarten vorkommt.

Besonders wertvolle Erkenntnisse verdanken wir dem Studium des Feinbaus durch das Röntgendiagramm. Die meisten natürlichen Fasergebilde (Borsten, Haare, Seide, Baumwollfaser usw.) weisen nach R. O. Herzog eine kristallinische Struktur auf, ihr Feinbau ist in der Längsachse anders orientiert als in der Querachse (Zellulose nach Polanyi monoklin). Das gleiche gilt für das Chitin (festgestellt bei Ringelwürmern, Schnecken, Kopffüßern und Insekten). Bei Schweinsborsten sind die Kristallite spiralisch angeordnet. Diese Untersuchungen haben auch gezeigt, daß die einzelnen Kristallite durch Kittsubstanzen miteinander verbunden sind. Die Entstehung der Faserstruktur muß man sich nach R. O. Herzog in folgender Art vorstellen: Zunächst entstehen amorphe, voneinander getrennte Tröpfchen, diese kristallisieren dann aus mit der Achse in der Richtung der größten Wachstumsgeschwindigkeit. Dies ließ sich nachweisen an den Chitin-Röntgendiagrammen von Insekten in verschiedenen Entwicklungsstadien. Ähnliches ist für die natürliche Zellulose anzunehmen.

Die Einlagerung der Kriställchen in eine amorphe Kittsubstanz, die sowohl röntgenographisch, als chemisch nachgewiesen ist, gibt uns ein Verständnis für die Festigkeitseigenschaften der Fasergebilde und Integumentstrukturen.

Während die übrigen Teile des Organismus (mit Ausnahme der Knochen) ein meist recht erhebliches Quellungsvermögen besitzen, ist dieses bei dem Integument, also der Epidermis, den Haaren, Federn und Schuppen, sowie bei den Stützsubstanzen der Pflanze recht begrenzt.

Wären diese Gebilde quellungsfähig in Wasser oder physiologischen Salzlösungen, wie die anderen Organbestandteile oder wie Gelatine, so würde bereits die im Innern des Organismus vorhandene Flüssigkeit genügen, um die Hautbekleidung zu dehnen. — Ebenso würde die natürliche Luftfeuchtigkeit, noch mehr jeder Regen eine fast unbegrenzte Zufuhr an Wasser von

außen bewirken; ein ständiger Strom von Wasser würde sich durch die Haut und die Organe aus den Nieren ergießen. Wenn sich zwar ein Gleichgewicht einstellen könnte, so wäre doch dieses, je nach den äußeren meteorologischen Verhältnissen, derart verschiebbar, daß wir uns eine scharf definierte Körperform kaum vorzustellen vermögen.

Denken wir gar an die Wassertiere, so führt die Idee eines quellbaren Integuments zur Karikatur.

Das Integument kann dank seiner geringen Quellbarkeit Jahrtausende überdauern. Neben dem Gerüst der Pflanzen, der Zellulose, dem Holz, findet man in den Gräbern von tierischen bzw. menschlichen Resten neben den Knochen meist nur die Haare, das Fell und Lederzeug.

Damit soll nicht gesagt sein, daß Haare, Federn usw. kein Wasser aufzunehmen vermögen. Jedermann weiß, daß Wolle, Federn Wasser aus der Luft adsorbieren, daß sie sich in stark wasserhaltiger Luft geradezu feucht anfühlen; zur Herstellung des Hygrometers dienen Frauenhaare, die sich in einem gewissen Verhältnis zu der Feuchtigkeit der Luft ausdehnen, bei Trockenheit zusammenziehen.

Die Quellfähigkeit für Zellulose wurde zu 12% gemessen und erfolgt die Ausdehnung fast ausschließlich senkrecht zur Faserachse. — Die Quellung erfolgt nach Katz bei Fasern intermizellar (nicht intermolekular).

In Alkalien und Säuren ist die Quellfähigkeit der genannten Gebilde höher. Hingegen sind Horn und Nagelsubstanz ungemein resistent innerhalb des Gebietes von  $p_H$  1—11,5; erst wenn diese Grenzen überschritten werden, beginnt in Alkali eine Quellung, in Säure Schädigung der elastischen Eigenschaften. —

Was wir oben von der geringen Quellbarkeit gesagt haben, gilt allerdings nur von der Oberhaut, der Epidermis. — Der innere Teil der Haut, die Lederhaut, das Corium, ist sogar sehr wasseraufnahmefähig, da es wesentlich aus Bindegewebe besteht; es kann geradezu als eines der Wasserdepots des Organismus bezeichnet werden. Die besondere Struktur (vgl. S. 316) befähigt sie noch dazu allzu heftige Wasserstöße zu kompensieren. Außer als Wasserdepot ist das Bindegewebe der Haut auch als wichtiges Speichersorgan für Kochsalz sichergestellt und für Produkte des Ernährungsstoffwechsels wahrscheinlich gemacht (vgl. S. 259 u. 260).

Eine besonders charakteristische Eigenschaft der normalen Haut ist ihre Elastizität, d. h. sie nimmt die ursprüngliche Form wieder an, wenn die deformierende Kraft aufhört. Mit zunehmendem Alter ändert sich der Zustand der Hautkolloide; die Haut wird unelastischer und zeigt Knickungen, die als Falten in Erscheinung treten. — Als besonders empfindlich erweist sich die Haut gegen Temperaturänderungen, die als Elastizitätsstörungen in Erscheinung treten, wie H. Schade nachwies. Kälte und Wind, besonders bei der durchfeuchteten Haut, machen die Haut spröde, führen zu Frostbeulen. — Hitze, Licht (insbesondere ultraviolettes), Röntgenstrahlen verändern die Epidermis so, daß aus einem völlig elastischen Gel ein unelastisches wird.

Diesen Elastizitätsschädigungen kann man, ebenso wie bei unorganisierten Gebilden, durch Einfetten entgegenreten, indem dadurch der normale Lipoidgehalt der Haut in seiner Funktion unterstützt wird. — Das Einfetten hat jedoch nicht nur den Zweck, die Elastizität zu verbessern, sondern auch den Wasserverlust der Haut zu verhindern. Die Wasserverdunstung erfolgt nämlich nicht nur durch die sekretorische Tätigkeit der Schweißdrüsen, sondern es findet auch eine „insensible Perspiration“ statt, die, wie gesagt, durch Fette gehemmt, durch Oberflächenvergrößerung, z. B. durch Puder, vermehrt werden kann (P. G. Unna \*1)).

Die pathologischen Veränderungen der Haut, welche als Papel und Quaddel bezeichnet werden, stellen lokale Quellung der Haut dar, während das Ödem auch die tieferen Schichten betrifft (Ernst Präbram, E. Pulay \*1)). Die der Papel und Quaddel folgende Blasenbildung muß als eine Entquellung angesehen werden, deren Ursache noch unbekannt ist. Das als Ekzem bekannte Symptom darf wohl als eine entzündliche Erscheinung aufgefaßt werden, denn wir sehen es nach Luithlen durch Zufuhr von Säuren sich verstärken, durch Kalkgaben zurückgehen. Ob bei Ekzem und Urticaria außer den Veränderungen im Kalkgehalt auch solche im Gehalt des Blutes an Chlorionen und Wasser einhergehen, ist eine noch nicht eindeutig geklärte Frage (E. Pulay \*2)).

Die Kornea, die Hornhaut, ist die durchsichtige Haut des Auges. Während sie gegen rein mechanische Insulte relativ unempfindlich und sehr regenerationsfähig ist, besteht bei Hitze- und chemischen Einflüssen die Gefahr der Koagulation verbunden mit Undurchsichtigkeit. In manchen Gewerben (Maurer, Düngemittel, Landwirtschaft u. a.) ist eine häufig vorkommende Schädigung die Kalkverätzung der Kornea. Ihr haben F. Haurowitz\*) und G. Braun eine Studie gewidmet. Sie zeigen, daß nicht Hitzeentwicklung oder Wasserentziehung die Ursachen der Trübung sind, sondern daß das Mukoid der Kornea bei alkalischer Reaktion irreversibel durch Ca-Ionen ausgeflockt wird.



## IV. Teil.

### Kapitel XXII.

#### **Toxikologie, Pharmakologie und Therapie.**

Wir werden uns im folgenden mit der Einwirkung chemischer, meist körperfremder Substanzen auf Lebewesen befassen. — Handelt es sich um Einzeller (Bakterien, Protozoen, Hefen), so ist die Betrachtung relativ einfach: wir können diese als Suspensionen auffassen und mit exakten physikalisch-chemischen Methoden an die Untersuchung herantreten. In den Kapiteln „Desinfektion“ und „Agglutination“ sehen wir, daß diese Betrachtungsweise mit Erfolg durchgeführt wurde.

Stoffe, welche Einzeller (Bakterien, Protozoen usw.) schädigen, bezeichnen wir teils als Desinfektions-, teils als Konservierungsmittel. — Ihre Wirkung wird u. a. geprüft, indem man einer Bakterienaufschwemmung in Wasser oder Bouillon die zu untersuchende Lösung beifügt und beobachtet, in welcher Konzentration eine Schädigung im Wachstum eintritt. Es ist ersichtlich, daß die Wirkung abhängig ist von Konzentration und Verteilung des Desinfiziens zwischen Bakterien und Lösungsmittel.

In ähnlicher Weise kann man bei höheren Wassertieren verfahren.

Sehr viel komplizierter wird das Problem bei den Mehrzellern, insbesondere bei den höheren Tieren, welche in der Luft leben. Hier kann bereits die Eintrittspforte über die Wirkung entscheiden. Das unentbehrliche Wasser wird zum Gift, wenn wir es in großen Mengen intravenös injizieren; aber auch in kleinen Mengen kann es, ebenso wie Lösungen an sich harmloser Stoffe (Kochsalz, Traubenzucker, Gummi und viele andere), anatomische und physiologische Veränderungen hervorrufen, die auf Änderung der Kolloidstruktur des Blutes zurückzuführen sind (H. Handovsky<sup>\*4</sup>), P. Hanzlik<sup>\*)</sup>): — Handovsky erklärt sie damit, daß die intravenös injizierte Flüssigkeit ins rechte Herz gelangt, wo sie mit einer nur kleinen Blutmenge gemischt deren Kolloidgefüge zerstört.

Je nach dem Einführungsort haben die Substanzen Membranen, Filter, Räume mit Verdauungsfermenten (Magen, Darm usw.) zu passieren, die Weg und Wirkung des Giftes oder Pharmakons bestimmen bzw. den Zutritt ganz versperren. Da der Dünndarm und das Kolon ihr Blut durch die Pfortader zur Leber führen, so werden z. B. Stoffe, welche per os eingeführt sind, trotz

guter Resorption dann nicht zur Wirkung kommen, wenn sie von der Leber stark adsorbiert werden, wie z. B. Kalisalze, Kurare u. a. — Nur solche Substanzen werden durch die Haut resorbiert, welche in den Hautfetten löslich sind.

Die Wirkung von Diphtherieheilserum ist bei Einspritzung in die Blutbahn 500mal größer als bei subkutaner Injektion (W. Berghaus).

Die Bezeichnung Gift wird im Volksmund auf solche Stoffe beschränkt, welche bereits in sehr geringen Konzentrationen Warmblüter vom Darm oder von der Lunge aus schädigen. Das, was volkstümlich „Gift“ heißt, sind mit wenigen Ausnahmen, wie Säuren, Laugen, einigen Metallgiften, Kohlenoxyd u. dgl., Nervengifte, die bereits in minimalen Mengen, wie z. B. Strychnin, Atropin usw., lebenswichtige Nervenfunktionen unterbinden.

Die eigentliche Giftwirkung, nämlich der Tod des Organismus, ist allerdings nur der Schlußakt des verwickelten Dramas, welches sich vor unseren Augen abspielt. Für uns sind die Anfangsszenen nicht minder wichtig; sie belehren uns über die Vorgänge, welche das tragische Ende zur Folge haben können. — Das Drama kann auch zu einem guten Ende führen, wenn die Konzentration des Pharmakons genügend niedrig gehalten oder passende Gegenmaßregeln getroffen werden. — Bei unserer Betrachtungsweise können wir somit Toxikologie und Pharmakologie nicht trennen.

Neben der Konzentration ist das wichtigste Moment für toxikologische oder pharmakologische Wirkung das der Verteilung. Den grundlegenden, eigentlich chemischen Gedanken der Verteilung hat Paul Ehrlich auf die Vorgänge im mehrzelligen Organismus übertragen. Danach ist die Wirkung minimaler Alkaloidmengen eine so intensive, weil sie sich in bestimmten Nervengruppen speichern. Bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten glaubte er Stoffe finden zu können, die sich zwischen dem befallenen Organismus und dem Infektionserreger derart verteilen, daß eine möglichst große Menge auf den Mikroorganismus, eine möglichst kleine auf den Menschen bzw. das Nutztier oder die Pflanze kommen. — Wir können uns vorstellen, daß die Verteilung auf einer chemischen Bindung, auf einer Verteilung wie zwischen zwei Lösungsmitteln oder auch nach Art einer Adsorption erfolgt. — Nur in wenigen Fällen konnte man bisher ein Urteil darüber gewinnen, welcher Verteilungsmodus erfolgt. Für die Verteilung von Veratrin zwischen dem Herzmuskel einer marinen Schnecke (*Aplysia limacina*) und einer Spülflüssigkeit hat H. Freundlich aus den Versuchen W. Straubs\*<sup>1)</sup> ein Adsorptionsgleichgewicht berechnet. — Im speziellen Teil werden wir noch einige weitere Beispiele finden.

Um eine Schädigung zu bewirken, muß der aufgenommene Stoff das betreffende Organ des Mehrzellers auch verändern, und es kann unter Umständen gleichgültig sein, ob diese Veränderung reversibel oder irreversibel ist. Ein Gift, welches nur für wenige Minuten die Respirationsmuskeln funktionsuntüchtig macht, wie z. B. Kurare, hat beim Warmblüter den Tod

zur Folge, obgleich die Aufnahme eine reversible ist. Der Kaltblüter, der Frosch, hingegen kann noch tagelang leben oder sich gar erholen, da ihm die Hautatmung zur Verfügung steht. Wir müssen annehmen, daß den lebenswichtigsten Organen gegen viele, zumal die im eigenen Körper erzeugten Gifte, ganz besondere Schutzmittel zur Verfügung stehen, sei es, daß wir einen physikalischen Schutz, gewissermaßen ein Isolierrohr um die Zelle bzw. Zellgruppe, oder einen chemischen Schutz im Sinne P. Ehrlichs annehmen, wonach dort der „Rezeptor“ für das Gift fehlt. Wahrscheinlich sind beide Modalitäten vertreten.

Erweist sich die „Verteilung“ bereits als ein sehr schwieriges und noch wenig erforschtes Gebiet, so stoßen wir beim Studium der organischen Veränderungen durch Pharmaka auf meist unüberwundene Schwierigkeiten, da in vielen Fällen weder äußerlich, noch histologisch Veränderungen zu erkennen sind. Wir dürfen hoffen, daß die Kolloidforschung auch hier hilfreich eingreifen wird; denn nicht nur eine tiefgreifende Änderung der chemischen Konstitution wird die Leistung eines Organs aufheben, bereits Variationen im Quellungszustand, Ausflockungen, reversible Ausfällungen, ja schon Vergrößerung oder Verkleinerung der Teilchen, werden eine Schädigung zur Folge haben. Mehr noch als bisher wird man den Verlauf einer Schädigung zu beobachten haben: man wird seine Aufmerksamkeit darauf lenken, ob eine dauernde lokale Veränderung eingetreten ist, wie bei den Giftwirkungen mancher Metalle, ob sich der Vorgang als reversibel erweist, wie bei den Narkotika, oder ob nach einer heftigen Wirkung eine mäßige langdauernde Nachwirkung am angegriffenen Organ auftritt, die an eine Adsorption denken läßt.

Wertvolle Ansätze zu einer solchen Betrachtungsweise bieten die klassischen Untersuchungen Paul Ehrlichs über das „Sauerstoffbedürfnis des Organismus“ und P. G. Unnas\*<sup>3</sup>) Studien zur Bluthistologie, sowie die Versuche W. Straubs\*<sup>1</sup>) über die Verteilung verschiedener Alkaloide (Veratrin, Strychnin, Kurarin) zwischen dem Herzmuskel (einer Seeschnecke) und der umgebenden Lösung.

Wie kompliziert die Vorgänge sein können, ergibt sich aus einer Studie von Bechhold, die zeigt, daß bei den Quecksilberverbindungen dem Quecksilberion zwar die eiweißfällende, die strukturzerstörende Wirkung zukommt, daß aber die Hauptgiftwirkung einer Quecksilberverbindung der Molekel zuzuschreiben sein dürfte.

### **Mitwirkung indifferenten Stoffe.**

Wir haben S. 56 und 61 gesehen, daß die Gegenwart mancher Stoffe die Durchlässigkeit von Membranen erhöhen oder erniedrigen kann; wir haben es auf diese Weise in der Hand, die toxische oder pharmakologische Wirkung einer Substanz durch Beifügung eines an sich mehr oder weniger indifferenten Stoffes zu verstärken oder abzuschwächen, sofern der letztere

den Zutritt an die wirksame Stelle beeinflußt. Dabei dürfen wir wohl voraussetzen, daß häufig auch jene dritte Substanz im gleichen Organ gespeichert wird.

Als Beispiele seien hier einige Beobachtungen angeführt, die wahrscheinlich von diesem Gesichtspunkte zu beurteilen sind. von Schröder fand, daß die diuretische Wirkung des Koffeins durch Chloralhydrat gesteigert wird, daß jedoch diese Wirkung nicht auf seinen gefäßlähmenden Eigenschaften (also erhöhter Nierendurchblutung) beruht. — Chloroform hemmt, nach Cervello und Lo Monaco, die Koffeindiurese bei gleichzeitiger Zufuhr, ist jedoch einflußlos, wenn die Chloroformwirkung vorausging. Atropin hemmt nach Thompson und Walti die Nierensekretion und gleichzeitig die Harnstoffmenge. Nach H. Löwe war auf Injektion von Pilocarpin die Harnmenge nicht vermehrt, der Zucker war gleich geblieben, die Harnsäure etwas vermehrt, die Phosphorsäure war stark, der Gesamtstickstoff etwas vermindert.

Es muß betont werden, daß es sich hier um reine Sekretionstätigkeit handelt. — Auch die Wirkung des Kohlenoxyds auf die Glykosurie dürfte vielleicht, nach Stoffel\*), als Permeabilitätsänderung aufzufassen sein, während die Phloridzindiurese wohl eher auf die Resorptionsbehinderung durch den in der Niere gebildeten Zucker zurückzuführen ist.

Über die Resorptionsbeeinflussung durch Anwesenheit von quellenden und entquellenden Substanzen haben wir auf S. 370 Beispiele angeführt.

Von besonderem Interesse für uns sind die Forschungen von Kofler\*) und Kaurek, sowie von Kofler\*) und R. Fischer über die Förderung der Darmresorption durch Saponine. Die Wirkung von Digitalispräparaten (Digitoxin, Strophanthin) wurde auf das 30—50fache gesteigert, wenn gleichzeitig harmlose Mengen Saponin beigelegt wurden. Ähnliche Feststellungen ergaben sich bei Curare, Hypophysenpräparaten und Aspirin. Ganz besonders bemerkenswert ist die Beobachtung, daß auch manche anorganische Salze vom Darm aus eine Resorptionssteigerung durch Saponine erfahren. Magnesiumsulfat, das per os nur abführend wirkt, gibt bei Fröschen und Mäusen eine Magnesiumnarkose, wenn es zusammen mit Saponin verabreicht wird; Kalzium und Ferrosalze erfahren mit Saponin eine Resorptionssteigerung. — Bei diesen Versuchen ist zunächst an die Begünstigung der Ultrafiltration durch oberflächenaktive Stoffe (Brinkmann\*) und v. Szent-György) zu denken, doch dürften auch andere, noch unbekannte Faktoren dabei eine Rolle spielen, denn durch die Benetzung allein ist die bessere Resorbierbarkeit von Elektrolyten (anorganische Salze) nicht zu verstehen.

Als das Gegenstück zu diesen Beobachtungen kann man die Ergebnisse von H. Handovsky\*<sup>8</sup>) betrachten. Er machte Hämolyseversuche mit Saponin an roten Blutkörperchen und fand, daß Magnesium sowie Calciumsalze in geeigneten Konzentrationen die Saponinwirkung verstärken. Recht kompliziert sind die antagonistischen Wirkungen von Rohrzucker und Magnesium- bzw. Kalziumsalzen bei der Saponinhämolyse.

Es ist häufig darauf hingewiesen worden, daß Drogen oder Pflanzenextrakte günstiger wirken, als die aus ihnen hergestellten reinen wirksamen chemischen Präparate. Obige Befunde von Kofler dürften dafür in manchen Fällen eine Erklärung bieten. — Auch ist es nicht ausgeschlossen, daß jene Beobachtungen neue Gesichtspunkte für die Ernährung bringen.

Einige weitere Beispiele über Kombinationswirkung finden sich S. 445 im Abschnitt „Alkaloide“.

Da unsere kolloidchemischen Kenntnisse auf dem Gebiete der Pharmakologie und Toxikologie noch äußerst geringe sind, so müssen wir uns im folgenden auf einige wenige Kapitel beschränken. Besonders sei betont, daß das wichtigste Gebiet, nämlich das der spezifischen Nervenwirkungen<sup>1)</sup> kolloidchemisch noch fast vollkommene terra incognita ist.

Die Toxikologie und Pharmakologie untersucht die Wirkung von chemischen und physikalischen Einflüssen auf Organismen, d. h. auf kolloide Gebilde. Neben dieser allgemeinen Betrachtungsweise verdient aber die Wirkung von Suspensionen und Kolloiden auf den Organismus unser spezielles Interesse. Wenn im folgenden diese Fragen zwar äußerlich getrennt, aber doch in einem gewissen systematisch nicht einwandfreien Zusammenhang behandelt werden, so sind dafür nicht wissenschaftliche, sondern äußere Gründe maßgebend.

### Kolloide und Suspensionen.

Pharmazie und Therapie machen schon seit dem klassischen Altertum Gebrauch von Kolloiden und Suspensionen, d. h. von den allgemeinen kolloiden Eigenschaften solcher Stoffe, denen sicher keine spezifisch chemischen Wirkungen zukommen. Ich denke hier nicht an Umhüllungsmittel für Arzneistoffe, wie Gelatine kapseln oder Oblaten, sondern an den Quelldruck hydrophiler Kolloide, sowie an die hohen adsorptiven Eigenschaften von Kolloiden und Suspensionen im allgemeinen, die durch die enorme Oberflächenentwicklung bedingt sind. Bei schweren Blutverlusten oder bei Wasserverarmung des Organismus (Ruhr) hat sich statt der reinen Salzwasserinfusion der Zusatz von Gelatine und von Gummi arabikum eingebürgert. Dies bedingt ein längeres Verweilen der Flüssigkeit in der Blutbahn und eine verminderte Auswaschung mit der Harnsekretion. —

<sup>1)</sup> Übrigens dürfen wir nicht in allem Nervenwirkung annehmen, wo die betreffende Substanz u. a. auch auf die Nerven wirkt. Beispielsweise fördert starker Kaffee die Verdauung. Eine Untersuchung von Handovsky\*<sup>2)</sup>, fußend auf Beobachtungen von A. Pick, macht es nun wahrscheinlich, daß die Ursache hierfür in einer spezifischen Eigenschaft von Koffein zu suchen ist; es erhöht nämlich die innere Reibung, d. h. die Ionisation von Eiweiß. Nun wissen wir von S. 188, daß der Eiweißabbau an den Eiweißionen ansetzt; so kommen wir zu einem Verständnis, warum Koffein und das ihm verwandte Theobromin die Pepsinverdauung des Eiweißes begünstigen.

Das „Leimen“ der Füße gegen Frostbeulen und schwerere Erfrierungen ist ein altes Volksmittel, das in den Winterfeldzügen 1914/18 neue Beachtung fand. Eine befriedigende Erklärung der Wirkungsweise steht noch aus.

Die eigentümliche Wirkung von Gelatine auf die Blutgerinnung ist noch nicht aufgeklärt. Gelatine wird bei schwer stillbaren Blutungen, Purpura haemorrhagica und Hämophilie, sowohl innerlich (15—20 g täglich), als auch subkutan gegeben. Ob es sich hier um eine Kolloidreaktion oder um die Begünstigung der Fibringerinnung durch den Kalkgehalt der Gelatine handelt, ist eine noch offene Frage.

Schließlich wollen wir nicht unerwähnt lassen, daß die Quellung mancher hydrophilen Gele (Leinsamen, Flohsamen, Agar unter dem Namen Regulin) gegen Verstopfung in Anwendung kommt. Indem sie quellen, vergrößern sie im Darm ihr Volumen und üben damit einen Reiz zu erhöhter Peristaltik aus.

Manche Lösungen von Arzneimitteln konnte man bisher wegen ihres Kolloidgehaltes nicht injizieren, z. B. Opium. Seit es durch Ultrafiltration gelungen ist, auch diese kolloidfrei zu erhalten, hat der Kliniker neue Möglichkeiten zur Erzielung rascher und nachhaltiger Wirkungen (F. Blumenthal\*), F. Mayer\*).

---

Welche Bedeutung der Wahl einer geeigneten quellungsfähigen Grundsubstanz als Träger arzneilicher Wirkung zukommen kann, haben von Neergaard\*) und Schärer bei der Behandlung der weiblichen Gonorrhoe gezeigt. Es handelte sich darum, durch Einführung von quellungsfähigen Stäbchen die Schleimhaut von Urethra und Cervix so zu entfalten, daß das den Stäbchen einverleibte Silbernitrat von einem Depot aus eine milde Dauerwirkung ausübte.

Die adsorptiven Eigenschaften der Kolloide können dazu dienen, die arzneiliche Wirkung von Stoffen, wie Chloral, Morphin, Aloe u. a. zu mildern oder Reize auf Magen und Darm herabzusetzen. — Darauf beruht der Erfolg der Mucilage (Dekokte von Tubera Salep, Radix Althaeae, Gummiarabikum); darauf auch der Zusatz von Gelatine und Pflanzenschleimen zu sauren Speisen und Fruchtsäften. — Man pflegt bei Vergiftungen durch Säuren, Alkalien oder ätzende Salze als wichtigste Gegenmittel Milch, Eiweiß, Schleim (Haferschleim, Quittenschleim, Gummiarabikum) oder Fett- und Ölemulsionen zu geben. Die schützende Wirkung solcher Kolloide hat von Tappeiner durch folgenden Versuch nachgewiesen: Ein Reflexfrosch, den man mit den Hinterbeinen in eine Säurelösung hängt, zieht die Beine nach wenigen Sekunden in die Höhe. Enthält die Lösung jedoch bei gleicher Säuremenge Gelatine, Gummiarabikum, Stärkekleister od. dgl., so bleibt die Reflexbewegung unter Umständen ganz aus. — Aber auch die schützende Wirkung von Adsorbentien gegen andere Gifte ist schon lange bekannt. So nahm der Apotheker Thouéry im Jahre 1830 als Selbstversuch 1 g Strychnin (zehnfache tödliche Dosis) zusammen mit 15 g Kohlepulver ein und blieb gesund. Die Verwendung von Kohle als Antidot gegen Vergiftungen war

zwar in manche Lehrbücher übergegangen, die praktische Anwendung aber unterblieb. Nur das frisch gefällte Eisenhydroxyd (Ferrum hydricum in aqua) erfreute sich dank der Autorität Bunsens bei Arsenvergiftung (Antidotum Arsenici) allgemeiner Anwendung. Gebräuchlicher sind von alters her die hydrophilen Kolloide, wie z. B. Schleim (gegen Aloe, Kanthariden, Kolchikum, Krotonöl), Milch oder Eiweiß gegen Bingelkraut, Leimlösung gegen Alaun.

Eine wissenschaftlich exakte Untersuchung der Adsorptionswirkung von Suspensionen auf Gifte hat erst seit 1910 eingesetzt. Insbesondere W. Wiechowski<sup>\*1)</sup>, Adler, E. Zunz<sup>\*4)</sup> und L. Lichtwitz<sup>\*3)</sup> verdanken wir wertvolle Forschungen über die Adsorption von Giften (Phenol, Strychnin und den verschiedenen Toxinen, Arachnolysin) durch Blutkohle, der sich als nicht ganz gleichwertig Kaolin (Bolus alba), Talk, Kieselgur und Magisterium Bismuti erwiesen. — Die praktischen Erfolge bei Vergiftungen an Menschen entsprachen den gehegten Erwartungen. Es lag nun nahe, auch kolloiden Kohlenstoff zu prüfen. In der Tat hat Sabbatani<sup>\*1)</sup> die Giftwirkung von Strychnin bei intravenöser Einspritzung aufgehoben, indem er es zusammen mit der sechsfachen Menge kolloiden Kohlenstoffes injizierte.

**Die Adsorptionstherapie.** Die guten Erfolge mit der Adsorption von Säuren und Giften durch Kohle, Bolus usw. führten dazu, sie auch in den Fällen anzuwenden, wo diese Säuren und Gifte im Körper selbst entstanden. Damit wurde eine Heilmethode inauguriert, welche man mit L. Lichtwitz sehr treffend „Adsorptionstherapie“ nennt. — Auch sie kann auf ein ehrwürdiges Alter zurückblicken. Schon Dioscorides empfahl Bolus (Ton) als Verbandmittel gegen Rotlauf, Gifte und vieles andere; durch das ganze Altertum und Mittelalter erhielt sich sein Ruf; erst die moderne Chemie, welche dessen Wirkung nicht erklären konnte, machte der Bolustherapie den Garaus und blickte spöttisch auf einige Naturheilkundige (Lehmpastor, Pfarrer Kneipp), die sich ihrer bedienten. — Schon im Jahre 1845 hat der Engländer Garrod auf die Kohle als Gegengift aufmerksam gemacht; aber auch diese Arbeit wurde bald wieder vergessen. Es ist deshalb ein besonderes Verdienst Stumpfs, die Verwendung von Bolus neu aufgenommen und ihre Vorzüge am Krankenbett erprobt zu haben. — Die wissenschaftlich klinische Erprobung der Adsorptionstherapie ist jedoch eine Frucht der neueren Zeit. Besonders während des Krieges mit seinen schweren Darminfektionen (Cholera, Ruhr, Typhus) feierte sie unerwartete Triumphe.

Zur Verwendung kommen neben Bolus und Kieselsäure vor allem Blutkohle. Mit gutem Erfolg ist Kohle erprobt bei Magenerkrankungen (übermäßiger Säureausscheidung und Gärungsprozessen); auch bei Entfettungskuren verwendet sie Lichtwitz, der annimmt, daß hierdurch dem Magensaft die wichtigsten Bestandteile (Säure und Enzyme) entzogen werden und durch Füllung des Magens das lästige Hungergefühl beseitigt wird. Auch

durch Gummischleim, Stärke, Bismut. subnitr., Talcum wird eine Hypersekretion des Magens beseitigt.

Bei den schweren infektiösen Darmerkrankungen, bei Cholera, Ruhr und Typhus, sowie bei Brechdurchfällen der Kinder wirken Kohle bzw. Bolus, sowohl durch Adsorption der von den Infektionserregern erzeugten Toxine als auch der Bakterien selbst, sowie durch Umstimmung des Nährbodens (vgl. S. 323). — Ferner sei auf die Anwendung der Adsorptionstherapie bei Autointoxikationen des Darmes durch giftige Stoffwechselprodukte hingewiesen. — Auch bei Magen- und Darmgeschwür sollen durch Bindung von Säure und Ferment günstige Erfolge mit der Adsorptionstherapie erzielt sein.

Schließlich sei noch die ursprünglichste Verwendung von Bolus und Kohle erwähnt, nämlich die bei eiternden und sezernierenden Wunden, sowie bei Katarrhen (Scheide, Nase) und verjauchten Karzinomen.

Weiter ist man dazu übergegangen, das Adsorbens mit Medikamenten zu imprägnieren, die dann langsam von ihm abgegeben werden. Ein mit Schwefel imprägniertes Präparat (Eucarbon) wird als mildes Abführmittel empfohlen, das gleichzeitig die Darmgase beseitigt. Als besonders wirksam erwiesen sich nach Bechhold\*<sup>14</sup>) Adsorbentien (Kieselsäure, Kohle), die mit Chlorsilber bzw. Silber überzogen sind. Sie adsorbieren Toxine, giftige Stoffwechselprodukte, Bakterien und töten letztere gleichzeitig ab. Sie haben sich unter dem Namen Silargel (Chlorsilberkieselsäure) und Adsorgan (Chlorsilberkieselsäure + Silberkohle) mit großem Erfolg in der Therapie eingeführt (vgl. auch Bechhold\*<sup>2</sup>) und Keiner) und werden bei Magen-Darmaffektionen, Dyspepsien usw., sowie bei infektiösen Prozessen der Schleimhäute (Nase, Vagina) angewandt.

In der Dermatologie macht man vielfach Gebrauch von Pudern, um eine kühlende Wirkung zu erzielen. Offenbar adsorbieren die Puder das durch die Haut dringende Wasser und beschleunigen infolge ihrer Oberflächenentwicklung die Verdunstung, sie vergrößern gewissermaßen die Hautoberfläche. Auch ihnen hat man Medikamente, häufig in kolloider Form, beigefügt, die dann langsam abgegeben werden, z. B. Schwefel (Sulfoderm puder). — Eine Abkühlung (Entfieberung) erreicht man auch nach P. G. Unna\*<sup>1</sup>) durch Bestreichen des ganzen Körpers mit einer dünnen Gelatine- oder Kolloidumschicht; auch hier dürfte die Vergrößerung der Körperoberfläche zur Erklärung heranzuziehen sein.

**Parenterale Adsorptionstherapie.** Die intravenöse Einverleibung von Kolloiden hat durch die Aufnahme der kolloiden Metalle in die Therapie eine hohe Bedeutung gewonnen. — Aber auch andere, scheinbar ganz indifferente Suspensionskolloide haben bei Einführung in die Blutbahn heftige Wirkung. So rufen z. B. 1—2 ccm einer Kaolinaufschwemmung, einem Meerschweinchen intravenös injiziert, höchst stürmische Erscheinungen hervor und führen langsamer oder rascher zum Tod. Friedberger\*) und Tsuneoka konnten nachweisen, daß dies keineswegs auf Embolien zurückzuführen ist, sondern daß die Giftwirkung auf Adsorption gewisser Bestandteile des Serums beruht



(s. S. 236). Wahrscheinlich wird auch der Dispersitätsgrad des Globulins verändert, d. h. der Komplementgehalt wird gestört (vgl. S. 232).

Wichtige Untersuchungen über die Grundlagen einer „parenteralen Adsorptionstherapie“, d. h. durch Injektion dem Organismus einverleibter Adsorbentien, verdanken wir H. Pfeiffer\*) und F. Standenath. — H. Pfeiffer hatte festgestellt, daß eine Reihe von allgemeinen Erkrankungszuständen (z. B. infolge von Verbrennungen, Entzündungen u. a.) ihre Ursache in einer Überschwemmung des Organismus durch Fermente (z. B. Trypsin) hat. Da nun Fermente an Kohle, Eisenoxyd usw. adsorbiert werden können, injizierten sie Tusche, negatives Eisenoxydhydrosol (Eisenzucker s. S. 441 u. ff.), Pyrrolblau intravenös und konnten auf diese Weise Tiere vor der Trypsinvergiftung schützen. Von besonderer Bedeutung für den Schutz ist die Stapelung dieser Adsorbentien in den Endothelien des Bauchfells und Netzes.

### Kolloide Metalle <sup>1)</sup>.

Sieht man von der Verwendung des fein emulgierten Quecksilbers in Form der grauen Salbe ab, so wurden erst Mitte der neunziger Jahre bewußt kolloide Metalle (Silber) mit Rücksicht auf ihren kolloiden Charakter für Heilzwecke hergestellt. Die Einführung des kolloiden Silbers in die Therapie (1896) ist vor allem mit dem Namen Credé\*) verknüpft. Die Erprobung anderer kolloider Metalle, Quecksilber, Gold, Platin usw., lag dann nahe.

Besonders eifrig haben sich anfangs die Franzosen mit der biologischen Wirkung der kolloiden Metalle beschäftigt, doch erst die umfassenden Untersuchungen der Italiener M. Ascoli\*) und G. Izar, E. Filippi\*) und Preti\*), dies sei hier vorausgeschickt, haben mit großer Wahrscheinlichkeit ergeben, daß außerhalb des Organismus die Wirkung der anorganischen Hydrosole in ihren Hapterscheinungsformen die gleiche wie die der entsprechenden Salze bzw. komplexer Metallsalze ist. Salze mit den betreffenden Kationen in geeigneter, meist sehr niedriger Dosierung haben eine ähnliche Wirkung wie die Hydrosole selbst. — Dieses Ergebnis wurde von Th. Paul\*) und seinen Mitarbeitern auf eine wissenschaftliche Basis gestellt. Er wies nach, daß die kolloiden Silberpräparate in wässriger Lösung stets Silberionen abspalten, und zwar in solcher Menge, daß Blut, welches wegen seines NaCl-Gehaltes nur wenig Ag-Ionen aufzunehmen vermag, mit Silberionen gesättigt wird. — Bei diesen Untersuchungen ergab sich die interessante Tatsache, daß die verschiedenen kolloiden Silberpräparate sich beim Verdünnen in wässriger Lösung ganz verschieden verhalten. Bei Protargol nimmt die Ag-Ionenkonzentration ab, bei Sophol bleibt sie nahezu konstant, bei Lysargin und Collargol nimmt sie hingegen zu. Dies gibt einen Hinweis auf manche Verschiedenheiten

<sup>1)</sup> Eine treffliche Zusammenfassung der Herstellung und Eigenschaften von kolloiden Metallen enthält The Svedberg, Die Methoden z. Herstellung kolloider Lösungen anorganischer Stoffe (Verlag v. Th. Steinkopff, Dresden).

bei therapeutischer Anwendung. Die auffallende Erscheinung, daß die Konzentration der Ag-Ionen mit der Verdünnung zunimmt, hat ihre Analogie bei komplexen Verbindungen, sowie bei Gemischen schwächerer Säuren mit ihren Salzen (Zunahme der H-Ionenkonzentration). — Auch bei dem kolloiden AgCl und AgI ist nach O. Gros\*) die Wirkung den Silberionen und komplexen Verbindungen zuzuschreiben. — Grundlegende neue Untersuchungen verdanken wir K. von Neergaard\*<sup>2</sup>), der nachwies, daß das ionisierte Silber (der kolloiden Silberpräparate) in einem reversiblen Gleichgewicht steht mit den Chlorionen (der physiologischen Salze) und dem Albumin (nicht dem Globulin) des Serums. Von diesem Gesichtspunkt kann man auch die Anwendung zahlreicher Silber-Eiweißpräparate als Metallkolloidtherapie bezeichnen, da sich auch hier ein Gleichgewicht einstellt zwischen dem sich bildenden kolloiden Chlorsilber, den Chlor-, den Silberionen und dem Eiweiß der Präparate bzw. des Körpers. — Ferner konnte von Neergaard zeigen, daß durch die Bildung von Komplexsalzen  $\text{NaAgCl}_2$  und von Silber-Albumingleichgewichten bis zu 750 mg Silber im Liter Blut gelöst werden können.

Die kolloiden Metalle und deren Verbindungen finden fast ausschließlich in wässriger Lösung Anwendung. Metall-Organosole mit Wollfett als Schutzkolloid hat C. Amberger\*) hergestellt, doch haben sie sich in der Therapie nicht einführen können. — Hier sei auch der Silberfarbstoffverbindungen gedacht, wie z. B. des Methylenblausilbers (Argochrom) und des Trypaflavinsilbers (Argoflavin).

Vom therapeutischen Gesichtspunkt kann man nach J. Voigt\*<sup>4</sup>) 3 Gruppen von kolloiden Metallen bzw. Metallverbindungen unterscheiden: 1. die schwerlöslichen, wie z. B. Gold, Silber, Jodsilber; 2. die leichtlöslichen, wie Mangan, Kupfer, Wismut, und 3. solche, denen eine Sonderstellung zukommt, wie Quecksilber und Selen. — Diese Feststellung hat besondere Bedeutung für das Problem der Verteilung (vgl. S. 412).

Unter allen Metallhydrosolen ist das des Silbers am genauesten studiert; die übrigen Hydrosole zeigen teilweise erhebliche Abweichungen.

Wie G. Izar\*<sup>3</sup>) mitteilt, pflegten bereits die Mazedonier Wunden mit Silberplatten zu bedecken, und mit demselben Mittel wurde in einigen Gegenden Italiens das Erysipel behandelt. Wie mir Reid Hunt (Washington) sagte, wird dünne Silberfolie in manchen Spitälern der Vereinigten Staaten mit Erfolg zum Bedecken offener Wunden benutzt. Credé wandte zunächst Carey Leas'\*) kolloides Silber an. Die Industrie hat sich dann der Herstellung von kolloiden Silberpräparaten bemächtigt, die unter den verschiedensten Namen vertrieben werden. Ich erwähne als die bekanntesten nur Argentum colloidalé Credé, das unter dem Namen Collargol in den Handel kommt. Bei Lysargin dient lysalbinsaures Natrium als Schutzkolloid. Elektrargol und Argoferment werden durch elektrische Zerstäubung bei Gegenwart eines Stabilisators (wahrscheinlich Gelatine) angefertigt. — Der mittlere Lineardurchmesser verschiedener Präparate schwankt zwischen

19 und 35  $m\mu$ . Doch unterscheiden sich die Präparate nicht nur in der mittleren Größe der Einzelteilchen, sondern vor allem auch in der Gleichmäßigkeit und Stabilität (vgl. H. Bechhold\*<sup>2</sup>) und E. Heymann).

Die Literatur über die Wirkung des kolloiden Silbers, welche den Credéschen Veröffentlichungen folgte, ist außerordentlich groß, und die Resultate sind sehr widersprechend. Es wurde in erster Linie bei Septikämien angewandt in Form von Klysma und intravenösen Injektionen; bei den einen angeblich mit großem Erfolge, der bei anderen wieder ausblieb. — Die Gründe dafür sind in dem Abschnitt „Therapie der Infektionskrankheiten“ (S. 468) dargelegt. — Aber nicht nur gegen allgemeine Infektionen soll es wirksam sein, auch bei lokalen infektiösen Prozessen wird es gepriesen, z. B. bei infektiösen Katarrhen der Nase und des Rachens; von Oettingen empfiehlt es warm als Wunddesinfiziens.

**Wirkung auf Mikroorganismen.** Die Wirkung kolloider Metalle auf Protisten (Paramaecium, Vorticella, Opalina) wurde von E. Filippi studiert. Es wurden abgetötet

	Paramaecium	Vorticella
von kolloidem Silber . . . . .	rund 1:450000	1:170000
„ „ Quecksilber . . . . .	„ 1:390000	1: 92000
„ „ Kupfer . . . . .	„ 1: 70000	1: 36000
„ „ Nickel . . . . .	„ 1: 24000	1: 9500
„ „ Palladium . . . . .	„ 1: 6500	1: 5200
„ „ Gold . . . . .	„ 1:<4000	1: 4000
„ „ Platin . . . . .	„ 1:<4000	1:<4000

Auffallenderweise ist die Abtötungsschwelle für Salze der gleichen Metalle etwa bei gleicher Verdünnung und gleichem Metallgehalt eine sehr ähnliche.

Gegen Schimmelpilze ist kolloides Silber vollkommen indifferent. Ich fand eine 1%ige Collargollösung, welche ich offen stehen gelassen hatte, nach einiger Zeit mit einem Pilzrasen bedeckt. Ähnliche Beobachtungen machte Filippi\*) an diversen kolloiden Metallen mit Penicillium und Aspergillus. — R. Zsigmondy\*<sup>1</sup>) erwähnt, daß sich auf seinen Goldhydrosolen Schimmelpilzvegetationen ansiedelten, daß die Lösung nach und nach von ihnen entfärbt wurde, indem sich das Gold auf dem Myzel niederschlug und dieses schwarz färbte.

O. von Plotho hat eine große Zahl niederer Organismen (Bakterien, Algen, Pilze, Amöben, Colpidien, Paramaecien usw.) mit kolloidem Gold, Silber und Kupfer behandelt und kommt zu dem Ergebnis, daß eine Metallspeicherung lediglich von der Ladung der Organismen bzw. Membrane abhängt; diese aber ist bedingt durch die H-Ionenkonzentration in der nächsten Umgebung. Die positiv geladenen Membranen adsorbieren die negativen Metallteilchen. Dies gilt aber nur für ungeschützte Hydrosole. Die geschützten Hydrosole werden nicht adsorbiert, da sie je nach der Reaktion stets die gleiche Ladung wie der betreffende Mikroorganismus haben.

Die früheren Untersucher (Credé, Cohn, Brunner, Netter) beobachteten eine nur mäßige Entwicklungshemmung (1:2000—1:6000 bei *Staphylococcus aureus*), keine Abtötung durch kolloides Silber. — Spätere Studien von Cernovodeanu\*) und V. Henri an Milzbrandbazillus, *Bacterium coli*, *Staphylococcus pyogenes aureus* und *albus*, *Dysenteriebazillus* u. a.

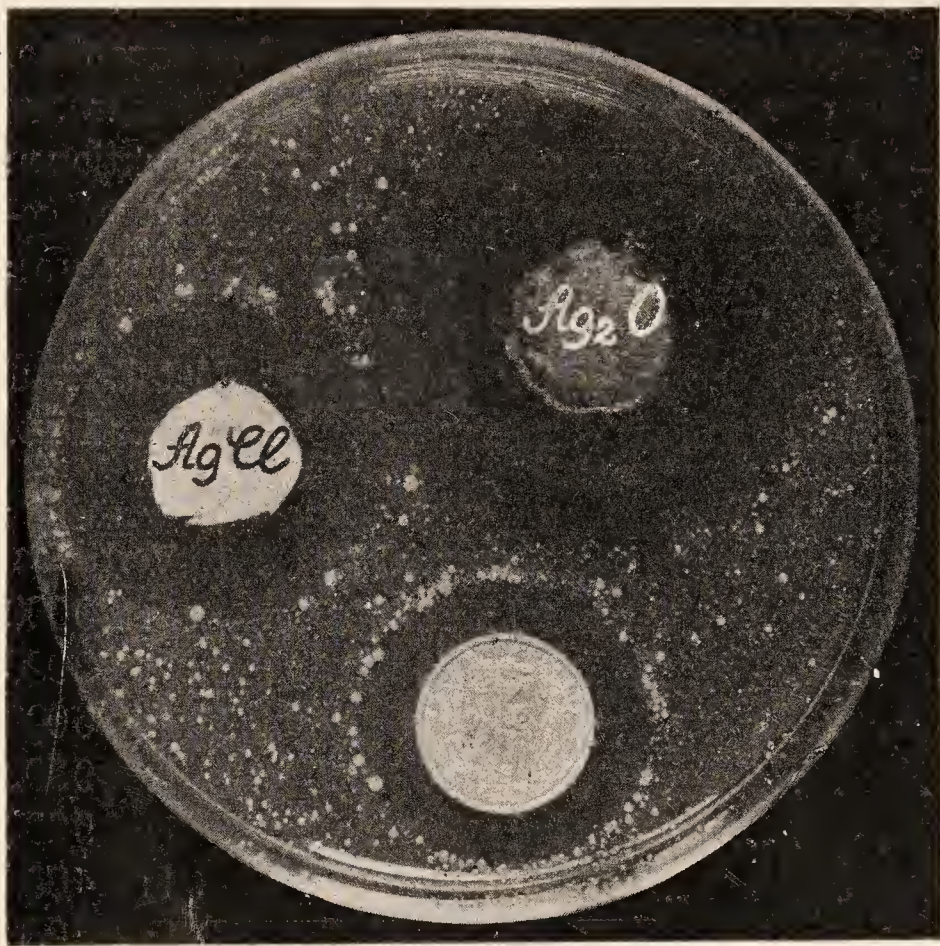


Abb. 85.

Entwicklungshemmung von Staphylokokken durch Silber (Silbermünze),  $\text{AgCl}$  und  $\text{Ag}_2\text{O}$ . — Eine Agarplatte war mit Staphylokokken beimpft; alsdann wurde  $\text{Ag}$ ,  $\text{AgCl}$  und  $\text{Ag}_2\text{O}$  aufgelegt und mehrere Tage bei Zimmertemperatur (bei der die Kokken nicht wachsen) stehen gelassen. Als dann die Platte 24 Stunden im Brutschrank gestanden hatte, war um das Silber bzw. die Silberverbindungen eine keimfreie Zone entstanden, die um so breiter war, je löslicher die Silberverbindung (nach Bechhold\*<sup>18</sup>)).

erwiesen eine starke bakterizide Wirkung des Silberhydrosols im Reagensglas, ebenso Untersuchungen von Charrin\*), V. Henri und Monnier-Vinard am *Bacillus pyocyaneus*. Die Korngröße der Hydrosole soll von ausschlaggebender Bedeutung sein, und zwar sollen die feinkörnigen roten erheblich stärker wirken als die grobkörnigen grünen: erstere hätten in Verdünnungen von 1:50000—1:100000 noch vollkommene Entwicklungshemmungen erzielt<sup>1)</sup>. — Ähnliche Resultate hatten Chirié\*) und Monnier-Vinard bei Pneumokokken.

Nach G. Stodel\*) ist kolloides Quecksilber in einer Verdünnung  $\text{Hg}$  1:132000 entwicklungshemmend auf Typhus und Staphylokokken.

<sup>1)</sup> Der Botaniker C. von Nägeli hatte in ein Glasgefäß mit Wasser Kupfermünzen gelegt, die er dann wieder herausnahm. Später siedelten sich darin Algen an; die Stellen, an welchen die Kupfermünzen gelegen hatten, blieben jedoch frei von Algen. Da er kein Metall an diesen Stellen nachweisen konnte, bezeichnete er diese Erscheinung als „oligodynamische“ (verborgene) Wirkung des Kupfers; ähnliches wies er auch für Silber nach. — Saxl\*) glaubte auf Grund seiner Versuche auf eine Fernwirkung (Strahlen) schließen zu müssen. Durch zahlreiche Untersuchungen (u. a. Bechhold\*<sup>18</sup>), Doerr\*<sup>2</sup>) und Berger, Falta\*) und Richter-Quittner, Herzberg\*), Messerschmidt\*) ist jedoch einwandfrei nachgewiesen, daß die Bakterien, mit welchen hauptsächlich gearbeitet wurde, durch materielle Teilchen, d. h. durch die Kupfer- bzw. Silberionen unter Mitwirkung des Sauerstoffs abgetötet werden.

Von größerer Desinfektionskraft, aber auch von höherer Giftigkeit auf den Säugetierorganismus sind nach Bechhold\*<sup>14</sup>) Mischungen kolloider Metalle (z. B. Ag + Hg, Ag + Cu usw.). Sie bilden nach dessen Ansicht am Orte ihrer Speicherung „disperse galvanische Ketten“, wobei das weniger edle Metall stärker ionisiert, also sich rascher löst und die benachbart abgefangenen Bakterien rascher schädigt. — Mischungen von Gold und Silber haben unter dem Namen Aurocollargol, Kupfer + Silber als Cuprocollargol Eingang in die Therapie gefunden (vgl. S. 431).

**Fermente und Toxine.** Fermente werden durch Schwermetallsalze sehr beeinträchtigt. Nachdem sich nun bei der Giftwirkung kolloider Metalle ein auffallender Parallelismus zur Giftigkeit ihrer Salze gezeigt hatte, könnte man von den kolloiden Metallen auch eine heftige Einwirkung auf Fermente erwarten. Auffallenderweise erwiesen sie sich jedoch mehr oder weniger indifferent. Die Eiweißverdauung durch Pepsin, die Gelatineverdauung durch Trypsin, die Milchgerinnung durch Lab, die Fettspaltung durch Pankreassteapsin und Lipase, die Stärkeverflüssigung durch Pankreatin und Takadiastase werden durch kolloides Silber nicht beeinflusst. (vgl. M. Ascoli\*) und G. Izar).

L. Pincussohn\*) untersuchte nachstehende Stoffe auf die Pepsinverdauung: Chemisch hergestelltes Hydrosol von Silber, Selen, Gold, Kupfer, Wismut, Quecksilber (Hygrol), Arsen; ferner durch elektrische Zerstäubung hergestelltes Silber, Gold, Platin, Quecksilber und Wismut. Eine Unterstützung der Pepsinwirkung wurde in keinem Falle konstatiert, wohl aber eine Hemmung bei größeren Dosen, und zwar am geringsten bei den durch elektrische Zerstäubung erhaltenen Hydrosolen. — E. Filippi\*) konnte weder bei Hefe, Pepsin, Trypsin, noch bei Lab eine Einwirkung kolloider Metalle (Ag, Hg, Pt, Cu, Ni, Pd) auf den Fermentprozeß bemerken. Kleine Mengen Silberhydrosol aktivieren hingegen das diastatische Ferment der Leber und des Blutserums.

Staphylolysin, das hämolytische Ausscheidungsprodukt der Staphylokokken, wird nach H. J. Hamburger durch Collargol geschädigt. Kolloides Platin und Palladium neutralisieren nach W. Weichardt die Ermüdungsgifte.

K. Laubenheimer\*), sowie F. Erdstein\*) und L. Fürth haben die Zerstörung von Tetanustoxin durch kolloides Silber festgestellt. — Laubenheimer hat auch durch Kupfer eine Entgiftung des Tetanus-, Diphtherie- und Dysenterietoxins erzielt.

**Autolyse.** In merkwürdigem Gegensatz zu der Wirkungslosigkeit des Silberhydrosols auf die meisten Fermente steht der erhebliche Einfluß der Metallhydrosole auf die Enzyme der Autolyse. Überläßt man irgendein Organ, den Magen, die Leber, die Milz usw., sich selbst, so treten, besonders bei Bluttemperatur, Veränderungen daran ein, die schließlich zu einer Erweichung, einem Zerfall führen, der charakterisiert ist durch eine mehr oder

weniger weitgehende Spaltung der beteiligten Eiweißkörper, Nukleine usw. Dieser Zerfall tritt auch ein, wenn das Organ absolut steril ist, also eventuelle Bakterienwucherungen nicht die Ursache sein können; er ist bedingt durch eine Reihe verschiedenartiger Enzyme; man nennt den Vorgang Autolyse, Autodigestion oder Selbstverdauung.

Sämtliche untersuchten Hydrosole, nämlich die von Silber, Gold, Platin, Quecksilber, Palladium, Iridium, Kupfer, Blei, Schwefel, Eisenhydroxyd und Aluminiumhydroxyd, haben nun die Fähigkeit, die Autolyse zu fördern, und es gelang M. Ascoli und seinen Mitarbeitern durch Einzeluntersuchung der dabei resultierenden Produkte die Wirkung auf die einzelnen Enzyme zu bestimmen. Es wurde z. B. die Leber eines frischgeschlachteten Tieres zerkleinert und durch ein Sieb passiert, mit Wasser verdünnt, auf eine Anzahl steriler Gefäße verteilt, in denen sich zur Verhinderung der Fäulnis 1% Toluol befand. In einer Probe wurden die Eiweißstoffe sogleich koaguliert und der Gesamtstickstoff sowie die einzelnen Stickstofffraktionen bestimmt. Den anderen Gefäßen wurden verschiedene Mengen Metallhydrosol zugesetzt und dieselben während 72 Stunden bei 37° sich selbst überlassen.

In jeder dieser Proben wurden dann bestimmt:

1. der Gesamtstickstoff nach Kjeldahl;
2. der Monoaminosäuren-Stickstoff;
3. die Purinbasen nach Salkowski;
4. der Albumosen-Stickstoff nach Baumann und Bömer.

Aus der Differenz zwischen der Gesamtstickstoffmenge und der Summe der übrigen Werte ergab sich die Menge des als Diaminosäuren, Pepton und Ammoniak vorhandenen Stickstoffs.

Es zeigte sich nun im allgemeinen eine beschleunigende Wirkung sowohl auf die Gesamtautolyse, wie auf die Spaltung der Nukleine und auf die Bildung der Monoaminosäuren; doch bestehen zwischen den verschiedenen Hydrosolen erhebliche quantitative Unterschiede. Während z. B. minimale Mengen Ir, Hg, Cu, Ag die Gesamtautolyse begünstigen, sind bedeutend größere Mengen Pb, Au, Pt und Pd erforderlich. Das gleiche gilt von der Bildung der Monoaminosäuren. — Kleine Dosen fördern, größere Hydrosolmengen hemmen die Spaltung der Nukleine; letzteres gilt jedoch nicht für Silber-, Platin- und Goldhydrosole. Während normalerweise bei der Autolyse die entstandene Harnsäure durch ein urikolytisches Ferment weiterer Zerstörung anheimfällt, wird dessen Wirkung durch das Silberhydrosol gehemmt.

Während sich bei der Autolyse kein Unterschied zwischen stabilisiertem und unstabilisiertem Silber zeigte, machte sich ein solcher bemerkbar, wenn man defibriniertes Blut zusetzte. Letzteres hebt nämlich die Autolysebeschleunigung des nicht stabilisierten Silberhydrosols auf, während dies für das stabilisierte nicht der Fall ist.

Diese Beobachtung ist auch für die Theorie der Schutzkolloide von hohem Interesse. Man sollte a priori meinen, daß unter den beschriebenen

Verhältnissen überhaupt kein Unterschied zwischen stabilisiertem und un-stabilisiertem Metallhydrosol bestehen könne, daß schon durch die gelösten Eiweißkörper des Organbreis oder den Blutzusatz eine Stabilisierung erfolgen müsse. Das obige Beispiel gibt Hinweise für den feineren Mechanismus der Schutzkolloide.

Interessant ist ferner, daß, wie die genannten Forscher fanden, Silberhydrosol in seiner Wirkung auf die Autolyse durch minimale Spuren von Blausäure, Quecksilberchlorid und -zyanid, arseniger Säure, Kohlenoxyd ebenso vergiftet werden kann, wie in seiner Fähigkeit, Wasserstoffsperoxyd zu zerlegen. — Dieser Vorgang, der bekanntlich von G. Bredig eingehend studiert wurde, kann auch wieder rückgängig gemacht werden, die Metallhydrosole können sich „erholen“. Dieselbe Beobachtung machten auch M. Ascoli und G. Izar in bezug auf die Autolyse durch vergiftetes Silberhydrosol.

**Blut.** Die Injektion von kolloiden Metallen hat einen mächtigen Einfluß auf das Blut. Seine kolloide Struktur und das Blutbild werden verändert. Die Veränderung der kolloiden Struktur ließ sich nach R. Libbach am Cholesteringehalt und seiner Ausschüttelbarkeit durch Äther (vgl. S. 346) nachweisen (nach Injektion von Aurokollargol). Besonders auffallend war die Erhöhung des Proteingehalts, sowie des Verhältnisses von Albumin zu den Globulinen.

J. Voigt fand, daß beim Zusammenbringen von ungeschütztem Silber-sol mit Serum eine größere Zahl von Submikronen im Ultramikroskop auftauchten, als in der ursprünglichen Silberlösung vorhanden waren. Er schließt daraus, daß die ursprünglich unsichtbaren Submikronen des Serums zu Krystallisations- bzw. Reduktionszentren für Silber wurden. Die Hydrosole von Silber, Blei und Quecksilber haben die Eigenschaft, rote Blutkörperchen zu lösen, gleichgültig, ob sie durch Gelatine stabilisiert sind oder nicht (M. Ascoli\*<sup>1</sup>). Interessant ist, daß auch durch reines Silberpulver Hämolyse erzielt wird, wenn sich auch der Vorgang sehr langsam vollzieht. Das gleiche Silberpulver, wiederholt zur Hämolyse benutzt, wird unwirksam; Serum hemmt die Silberhämolyse. H. Bechhold hat beobachtet, daß auch ein Tropfen Quecksilber stark hämolysiert, durch Serum aber nicht gehemmt wird; bei metallischem Blei konnte er ebenfalls Hämolyse bemerken, doch weitaus schwächer als bei Quecksilber. Metallisches Kupfer härtet die Erythrozyten.

Durch Gifte wird die Wirkung des Silberhydrosols nicht aufgehoben.

Bei diesen Wirkungen ist jedoch wohl zu unterscheiden zwischen der spezifischen der betreffenden Metalle und der allgemeinen, welche durch die Oberflächenentwicklung bedingt ist. Bewirken doch auch ganz indifferente Suspensionen wie Kaolin (Friedberger\*) und seine Schüler), sowie Bariumsulfat und Fluorkalzium (O. Gengou\*) Hämolyse, die durch Serum gehemmt wird.

Nachdem Achard und E. Weill, sowie A. Robin und E. Weill bereits Studien über den Einfluß von kolloidem Silber, G. Stodel<sup>1)</sup> über den von kolloidem Quecksilber auf die Produktion der Blutkörperchen unternommen hatten, haben E. Filippi\*), später Le Fèvre de Arric\*<sup>1)</sup> diese weiter fortgeführt und auf andere Metallhydrosole ausgedehnt. — Die Ergebnisse lassen sich dahin zusammenfassen, daß anfangs die roten Blutkörperchen, mehr noch die weißen, sich vermindern. Dann folgt eine kräftige Vermehrung der roten und weißen Blutkörperchen. Bei dauernder Injektion von Hydrosolen sind rote Blutkörperchen und Hämoglobin etwas vermehrt, eine bemerkenswerte Zunahme der Leukozyten ist nicht zu beobachten. — Am wirksamsten erwiesen sich Silber, Kupfer, Mangan und Quecksilber; weit schwächer Platin, Palladium, Gold, und Nickel. — Dieselben Resultate erzielt man mit schwachen Dosen der Salze jener Metalle.

Dies steht nicht ganz im Einklang mit den Ergebnissen von O. Gros\*) und J. M. O' Connor, die eine sofortige Vermehrung der polynukleären Leukozyten, wie bei der Einführung jedes anderen Fremdkörpers beobachteten.

Höchst bemerkenswert ist die Beobachtung von Filippi, daß kolloides Silber, Kupfer und Quecksilber bei der Zirkulation im Organismus die Phagozytose mächtig steigern. Folgende beiden Zahlenreihen, die unter etwas verschiedenen Versuchsbedingungen an Kaninchen gewonnen sind, mögen dies belegen.

normal	Phagozytose von Aleuron und Karmin			
	Ag	Cu	Hg	Pt
3,12%	27,50%	17,80%	38,00%	—
5,20%	37,80%	40,16%	16,10%	8,20%

Le Fèvre de Arric\*<sup>2)</sup> fand hingegen, daß sich diese Behauptung nicht verallgemeinern lasse. Bei Versuchen mit Silberhydrosol (Elektrargol) fand er bei Meerschweinchen eine Erhöhung des phagozytären Vermögens gegen Coli- und Typhusbazillen; bei Kaninchen jedoch eine Herabsetzung gegen Typhusbazillen. Gegen Pyocyaneus und Staphylokokken erfolgte sowohl bei Meerschweinchen als auch Kaninchen eher eine ungünstige Beeinflussung der Phagozytose.

**Stoffwechsel.** Sehr viel komplizierter als im einzelnen Organbestandteil oder im toten Organ verlaufen naturgemäß die Vorgänge im lebenden Organismus. Nachdem jedoch aus dem Studium der Autolyse Anhaltspunkte für die Wirkung der Hydrosole auf den Zerfall stickstoffhaltiger Bestandteile gewonnen waren, bot die Untersuchung des Stickstoffumsatzes am lebenden Organismus Aussicht auf erfolgreiche Deutung (M. Ascoli\*<sup>1)</sup> und G. Izar, Filippi und Rodolico).

<sup>1)</sup> Wenn G. Stodel mit elektrisch zerstäubtem kolloidem Quecksilber keine Hämolyse von Hundeblood beobachtet, so ist das auffallend und bedürfte weiterer Prüfung.



Zu diesem Zwecke wurden Hündinnen lediglich mit Brot aus Weizen- und Roggenmehl ernährt. In den Fäzes wurde der Gesamtstickstoff bestimmt, in dem Harn sowohl der Gesamtstickstoff als der Harnstoff-N und die Harnsäure. — In einer früheren Versuchsreihe wurden die Bestimmungen mit Ausnahme des N der Fäzes an Menschen und die von E. Filippi und Rodolico an Kaninchen vorgenommen. Die Einführung des Metallhydrosols erfolgte durch Einspritzung in eine Vene.

Das Ergebnis der Versuche ist folgendes: Nicht stabilisiertes Silberhydrosol (nach G. Bredig hergestellt) sowie Collargol waren in kleineren Dosen wirkungslos. — Mit Gelatine stabilisiertes Silberhydrosol (nach G. Bredig) erhöht den Stickstoffumsatz, und zwar hauptsächlich den Nukleinstoffwechsel, indem eine bedeutende Steigerung der Ausscheidung von Harnsäure durch den Harn erfolgt. Das durch Gelatine stabilisierte Silberhydrosol ist darin sogar der entsprechenden Menge Silbernitrat sowie dem Silberthiosulfat und dem Silberalbuminat überlegen, die qualitativ analoge Wirkungen ausüben. Die N-Ausscheidung durch die Fäzes ist hingegen vermindert. Ähnliche Wirkungen hatten Quecksilber- und Bleihydrosol, nur der zeitliche Verlauf ist ein anderer. Große Mengen Collargol erhöhen ebenfalls die Harnsäureausscheidung.

**Temperaturkurve.** Die Injektion von wenigen Kubikzentimetern Silberhydrosol bewirkt eine Erhöhung der Temperatur von wechselnder, aber stets kurzer Dauer (M. Ascoli\*) und G. Izar), hingegen hat nicht stabilisiertes Hydrosol keinen merkbaren Einfluß auf die Temperatur (Bourguignon\*). — Dies steht in gutem Einklang mit den vorher beschriebenen Versuchen betreffend Autolyse.

**Verteilung.** Schließlich müssen wir uns fragen, was mit den injizierten Hydrosolen geschieht. S. Bondi\*) und A. Neumann zeigten, daß Collargol ebenso wie andere indifferente Suspensionen (Tusche, Fett) nach intravenöser Injektion binnen  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde aus dem Kreislauf verschwinden und vorwiegend in Leber, Knochenmark und Milz, sowie den Phagozyten deponiert werden. Hier sind es die v. Kupfferschen Sternzellen, welche vor allem jene Suspensionen aufnehmen.

Besonders exakte Versuche verdanken wir J. Voigt\*<sup>2)</sup>, der das Schicksal der Metalle, insbesondere des Silbers, in den wichtigsten Organen an mikroskopischen Schnitten in Dunkelfeldbeleuchtung verfolgte (vgl. Abb. 84 S. 386), teilweise unter Verwendung von Formalin zur Feststellung ionogenen Metalls. Aus seinen Ergebnissen ist besonders hervorzuheben, daß es für die quantitative Verteilung des Silbers in den einzelnen Organen nicht gleichgültig ist, ob man das Tier einmal mit einer großen Menge Silberlösung überschwemmt, oder ob man kleinere Mengen sukzessive injiziert, auch zeigen die Bilder, welche man mit verschiedenen kolloiden Metallen und Metallverbindungen erhält, wesentliche Abweichungen.

Dies kann auf Grund unserer heutigen Kenntnisse vom Schicksal intravenös injizierter indifferenten Kolloide nicht überraschen: wir wissen, daß sie von den Retikuloendothelien der Milz, Leber, des Knochenmarks und der Lymphdrüsen abgefangen werden. Diese stellen Ultrafilter von verschiedener Porenweite und Ladung dar, bei denen die Lymphdrüsen die feinsten Poren, Leber, Milz, Knochenmark, Niere mittlere Poren, die Lunge aber die größten Poren besitzen. Je feiner dispers ein Kolloid ist, desto mehr davon gelangt in die Lymphdrüsen, je gröber dispers, um so mehr kommt in die Lunge.

Die in Blut und Gewebeflüssigkeit leicht löslichen Hydrosole wie Kupfer und Wismut, sowie der ionogene Anteil der schwerlöslichen, insbesondere des Silbers, diffundieren in die Gewebe und können hier eine Wirkung entfalten.

Nach J. Voigt\*<sup>4</sup>) wird bei intramuskulärer und intraperitonealer Injektion das Silber an der Injektionsstelle bzw. am Peritoneum ausgeflockt; von hier aus findet dann ein ganz langsamer Abtransport nach den inneren Organen statt. Die Frage mag hierbei offen bleiben, ob der Transport rein mechanisch oder durch Lösung und Wiederablagerung erfolgt. — Diese Ergebnisse entsprechen ganz dem, was wir auf Grund der Untersuchungen über Vitalfärbung (vgl. S. 502) annehmen durften.

### Therapie.

Wie aus den vorausgehenden Darlegungen ersichtlich, kann ein therapeutischer Effekt der Metallhydrosole sich aus sehr verschiedenen Ursachen ergeben. —

Bei einem Metallkolloid haben wir drei Faktoren zu unterscheiden: 1. das kolloide Metall; 2. die Metallionen; 3. das Schutzkolloid. — Letzteres wollen wir gleich vorweg nehmen: es spielt zweifellos eine bedeutsame Rolle und es ist sicher nicht gleichgültig, ob z. B. ein Pflanzenschleim, also ein Kohlehydrat, oder ein bestimmtes Protein als Stabilisator dienen, zumal nach dem Deutschen Arzneibuch kolloides Silber aus 25 % Schutzkolloid und 75 % Silber bestehen soll. — Die Wirkung des Schutzkolloids gehört in das Gebiet der „Reizkörpertherapie“, über die man noch vollkommen im Dunkeln tappt. Die Proteinkörper (Milch, Kasein usw.) werden in ähnlichen Fällen eingespritzt wie die kolloiden Metalle, also bei septischen Prozessen. Wenn wir als Folge und als Erfolg dieser Behandlung ähnliche Erscheinungen bei beiden Körpergruppen wahrnehmen, so dürfen wir bei den kolloiden Metallen einen Anteil sicher der Proteinkomponente zuschreiben (vgl. H. Bechhold, R. Nissen \*<sup>2</sup>), K. v. Neergaard \*<sup>3</sup>). —

Bei infektiösen Prozessen könnte man sich eine direkte Einwirkung des Metalls auf den Infektionserreger vorstellen; es wäre aber auch eine indirekte Wirkung denkbar, indem das Hydrosol die Anregung zur Bildung von Antikörpern gibt oder das phagozytäre Vermögen erhöht, oder durch die intensivere Gestaltung der Stoffwechselfvorgänge den Infektionserreger in irgendeiner Weise schädigt.

Von manchen Forschern, insbesondere von H. Schade, wird der Gedanke vertreten, daß die Heilwirkung kolloider Metalle auf Katalyse beruhe. Es wird geltend gemacht, daß die katalytische Zerstörung von Toxinen durch den Versuch nachgewiesen ist.

Die Annahme auch einer direkten Einwirkung auf den Infektionserreger gewinnt in letzter Zeit wieder mehr an Boden, seitdem man die Speicherungs-orte der kolloiden Metalle genauer kennt. Sie finden sich (vgl. S. 467 u. ff.) hauptsächlich in den Retikuloendothelien der Drüsen, des Knochenmarks und in den Phagozyten, also an denselben Stellen, an denen sich auch die Bakterien speichern. Dadurch kommen Metall und Bakterien in engste Berührung, so daß eine bakterizide Wirkung oder eine Entwicklungshemmung wohl denkbar ist, zumal nach Koller\*) die Entzündungsherde das Metall speichern.

Berücksichtigen wir nun ferner die Metallionen. Diese spalten sich ununterbrochen von dem kolloiden Teilchen ab und wirken auf das benachbarte Bakterium. Ich könnte mir recht wohl denken, daß von den geschädigten Bakterien die Bildung von Immunkörpern veranlaßt wird, welche schließlich dem tierischen Organismus die Oberhand verleiht. Auf ähnliche Vorgänge dürften auch die Heilerfolge bei Infektionskrankheiten (insbesondere Tuberkulose) zurückzuführen sein, die L. E. Walbum\*) bei der Injektion kleinster Metallsalzmengen erzielte. — (Vgl. auch den Abschnitt „Therapie der Infektionskrankheiten“, S. 468.)

**Tierversuche.** Für Silberhydrosol liegen verschiedene Versuche von C. Foà\*) und A. Aggazzotti vor. Sie infizierten Kaninchen mit Staphylokokken und Streptokokken und injizierten nach einer Stunde 30 ccm rotes Silberhydrosol, dies wiederholten sie noch öfters. Auf diese Weise gelang es ihnen, den Tod des Tieres von 24 Stunden auf 3 Tage zu verzögern, doch wurde eine Heilung nicht erzielt.

Bei Infektion mit Diplokokken und Typhus (am Hund) konnten die Tiere durch Silberhydrosol am Leben erhalten werden. In letzterem Fall gelang es sogar, wenn die Ag-Hydrosol-Injektion erst 12—24 Stunden nach der Infektion in Dosen von je 5 ccm in das Peritoneum erfolgte.

Die gleichen Autoren fanden, daß Silberhydrosol im Reagensglas auf Toxine ohne Wirkung ist, während es deren Giftigkeit aufhebt, wenn es sogleich nach ihnen injiziert wird; sie schließen daraus, daß das Silberhydrosol die Wirkung der oxydierenden Fermente des Organismus aktiviert. Diese Beobachtungen stehen nicht im Einklang mit denen von K. Laubheimer u. a. (vgl. S. 423).

Charrin, V. Henri\*) und Monnier-Vinard sprechen sich vorsichtig über ihre therapeutischen Ergebnisse aus; sie bezeichnen sie als „sehr ermutigend“. Chirié\*) und Monnier-Vinard experimentierten mit Pneumokokken an weißen Ratten und Mäusen. Sie erzielten zum Teil eine Verzögerung des Krankheitsprozesses, in einzelnen Fällen angeblich auch Heilung durch die Silberinjektion.

Die ersten Versuche in größerem Maßstab machte H. Bechhold\*<sup>22</sup>). Er infizierte Mäuse mit *Bacillus suisepcticus* in Dosen, welche in 3 bis 4 Tagen mit Sicherheit tödlich sind. Durch Collargol (auch mit Kaseinlösung (Caseosan) und mit Terpentinölemulsion) konnte er 60% aller Tiere heilen, so daß sie noch nach Monaten scheinbar gesund waren. — Er konnte jedoch den Nachweis führen, daß alle diese geheilten Tiere zu Bazillenträgern geworden waren, bei denen die Krankheit wieder zum Ausbruch kam, wenn sie erhöhter Temperatur (Brutschrank) ausgesetzt wurden. — Damit erklären sich viele klinische Befunde bei der Behandlung mit kolloiden Metallen, besonders die Rezidive bei Endocarditis lenta.

An dieser Stelle sei auch einer wichtigen Untersuchung gedacht, deren Deutung noch große Schwierigkeiten bereitet: W. Kolle\*), H. Schloßberger und F. Leupold fanden, daß die Injektion von  $\frac{1}{10}$  der tödlichen Dosis von Collargol gegen eine nach 24 Stunden erfolgende tödliche Collargoldosis schützt (geprüft an Mäusen). — Ähnlich schützten eine Vorbehandlung mit Silbersalvarsan gegen Silbersalvarsan und mit anderen semikolloiden bzw. kolloiden Salvarsanpräparaten gegen die tödliche Dosis homologer Salvarsanpräparate. Auch die Vorbehandlung mit ungleichen Präparaten, z. B. Altsalvarsan mit nachfolgender tödlicher Dosis Collargol gewährt einen gewissen Schutz, doch ist er meist nicht so ausgesprochen, wie bei Vorbehandlung mit dem homologen Präparat. Bedingung jedoch ist die kolloide oder semikolloide Natur. Krystalloide Salze, wie z. B. das Sulfoxylat des Salvarsans gewähren keinen Schutz. — Vielleicht gehören diese Vorgänge in das Gebiet der anaphylaktischen Erscheinungen; eine zweifelsfreie Deutung ist jedoch noch nicht möglich.

**Klinische Versuche.** Ich übergehe hier die große Zahl von Versuchen, die wegen des geringen Krankenmaterials bedeutungslos und oft widersprechend sind, und betrachte nur die Fälle, in denen eindeutige Resultate verzeichnet wurden. — Allem Anschein nach haben auch nur solche Versuche einen praktischen Wert, die mit stabilisiertem Silberhydrosol vorgenommen wurden.

Am bekanntesten und am häufigsten angewandt ist das Silberhydrosol in Form von Collargol bei Septikämie und Pyämie.

Die Applikation erfolgt meist als intravenöse Injektion. Von manchen Klinikern wurde auch die Form des Klysmas und der Salbe gewählt. Ich kann jedoch nicht erkennen, wie bei dieser Form der Darreichung ein Erfolg erzielt werden soll. Geht man die zahlreichen veröffentlichten Krankengeschichten durch, so sind es zwei Erscheinungen, die besonders hervortreten, der Temperaturabfall und das subjektive Wohlbefinden der Kranken, welche einige Stunden nach der Applikation folgen. Hingegen ist es kaum möglich, sich ein Urteil zu bilden, inwieweit der Krankheitsprozeß beeinflußt wird.

Am eingehendsten studiert ist die Wirkung des Silberhydrosols auf Pneumonie.

G. Etienne\*) und J. Cavadias erzielten Erfolge; am auffallendsten ist auch hier die rasche Entfieberung. Zu ähnlichen Ergebnissen kam G. Grund\*). — G. Izar\*<sup>1)</sup> hat 28 Fälle von Pneumonie mit Silberhydrosol, einzelne auch mit Platin- und Iridiumhydrosol behandelt; ein Unterschied zwischen Ag, Pt und Ir war nicht festzustellen. — Die sehr eingehend studierten Fälle hatten folgende Ergebnisse: Der Verlauf des pneumonischen Prozesses scheint durch die Injektion von Metallhydrosol in günstigem Sinn beeinflußt zu werden, doch dürfte dies kaum einer spezifischen Wirkung auf den Infektionsprozeß zuzuschreiben sein, sondern der Abschwächung einiger Symptome. Ebenso wie beim Gesunden, folgt beim Pneumoniker der Injektion eine Erhöhung der Temperatur, die ihr Maximum etwa 4 Stunden nach der Injektion erreicht und von intensivem Schüttelfrost gefolgt ist, dann tritt unter profusem Schweißausbruch eine rapide Entfieberung „von kritischem Charakter ein, die aber gleichwohl nicht als Krisis bezeichnet werden kann“.

Charakteristisch für die Wirkung des Silberhydrosols ist das subjektive Befinden der Kranken. Auf die kurze Periode von Beklemmung und Angst in Begleitung des Schüttelfrosts folgt mit dem Abfall der Temperatur ein Zustand des Wohlbefindens, der Euphorie. Herz- und Nierentätigkeit werden nicht beeinflußt, ebensowenig läßt sich irgendeine Einwirkung auf die Lösung des pneumonischen Prozesses, soweit er sich durch Änderung in der Ausscheidung von Chloriden zu erkennen gibt, konstatieren. So kommt G. Izar zu dem Schluß, daß „die methodische Anwendung der Injektionen den Ablauf der Infektion abkürzen und sie gutartiger zu gestalten scheinen“.

Wie schon eingangs erwähnt, ist die Zahl der Infektionskrankheiten, in denen Silberhydrosole sowie einige andere Metallhydrosole zur Verwendung kamen, eine überaus große, und sind die Ansichten über die Ergebnisse geteilt; es wurden Ag-, teilweise auch Pt-Hydrosol bei Gelenkrheumatismus und Erysipel, bei Pneumonie, Typhus und Paratyphus, bei Appendizitis, Furunkulose, Phlegmonen, bei Milzbrand, Meningitis cerebrospinalis und Scharlach, Dysenterie und Diphtherie, Grippe, Puerperalfieber, Gonorrhöe usw. usw. zur Verwendung gebracht. Ebenso wie bei den vorher beschriebenen Krankheitsgruppen kann man häufig einen Einfluß auf die Fieberkurve beobachten, der aber zuweilen nur von kurzer Dauer ist, und ferner ist eine Einwirkung auf das subjektive Wohlbefinden des Patienten oft nicht zu verkennen. — Veröffentlichungen über die Anwendung von Silberhydrosol bei Tuberkulose sind mir bisher in der Literatur nicht aufgefallen; sollten solche existieren, so sind sie jedenfalls nur vereinzelt.

Über günstige klinische Erfolge mit Aurocollargol und Cuprocollargol (vgl. S. 423) wird berichtet bei Puerperalfieber (Eufinger, Goldschmidt), Endocarditis lenta, sowie bei den andern Infektionen, bei denen kolloides Silber bereits länger in Gebrauch ist. (Vgl. auch S. Zandrén\*.)

J. Voigt\*<sup>3</sup>) hat auf Grund seiner Untersuchungen über das Schicksal des Jodsilbers im Säugetierorganismus auch dieses klinisch erprobt. Bei ihm scheinen die Wirkung des Jod und des Silbers sich zu kombinieren. Gute Erfolge erzielte J. Voigt bei akutem fieberhaften Gelenkrheumatismus (Entfieberung und Rückgang der Gelenkschwellungen). Vielversprechende Aussichten bietet es auch für die Behandlung des Kropfes.

---

**Quecksilber** wird schon seit Jahrhunderten gegen Lues angewandt. Da das metallische Quecksilber als solches, sowie in feinsten Emulsion in Form der grauen Salbe vom Organismus aufgenommen wird, so ist von der kolloiden Lösung keine erhebliche Verschiedenheit im Erfolg zu erwarten. — In der Tat haben sich die kolloiden Quecksilberpräparate wenig eingeführt.

Das unter dem Namen Hyrgol in den Handel gebrachte Quecksilberhydrosol, ferner ein Quecksilberchlorürhydrosol unter dem Namen Calomelol, das ebenfalls bei der „Schmierkur“ Verwendung finden soll, sind wohl die bekanntesten.

---

## Schwefel, Phosphor, Arsen, Antimon.

**Schwefel** gehört zu den Elementen, deren Herstellung in kolloider Form leicht ist (z. B. durch Einleiten von  $H_2S$  in eine Lösung von  $SO_2$ ), deren Stabilisierung jedoch nur schwer gelingt. Man muß größere Mengen Schutzkolloid (mindestens 25%) zusetzen, um Schwefelhydrosol zu stabilisieren oder um gar kolloiden Schwefel in fester wasserlöslicher Form zu erhalten. Kolloider Schwefel hat sowohl für Zwecke der Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten, wie auch für die Therapie von Hautkrankheiten (Sulfidal) eine erhebliche Bedeutung gewonnen. Seine Wirkung auf den tierischen Organismus hängt wesentlich von dem Wege der Einverleibung ab, da Schwefel innerhalb des Organismus zu dem höchst giftigen Schwefelwasserstoff reduziert wird. Die tödliche Dosis für ein Kaninchen von 1 kg beträgt nach L. Sabbatani\*<sup>2</sup>) bei intravenöser Injektion von kolloidem Schwefel 0,0066 g (Tod tritt sofort ein), während im Magendarmkanal erst 0,25 g nach mehreren Stunden töten. Die Wirkung hängt auch wesentlich von der Tierart ab, Hunde sind z. B. viel unempfindlicher gegen Schwefel. — Ferner hängt die Reduktion und somit die Giftigkeit von der Dispersität ab; am intensivsten ist sie bei kolloidem Schwefel. Neuerdings kommt ein Puder auf den Markt (Sulfoderm), dessen Wirkung wegen der besonders feinen Verteilung des Schwefels gerühmt wird (Winkler).

---

Phosphor, Arsen und Antimon beeinflussen in hohem Maß den Stoffwechsel. Während Arsen und Arsensalze bereits in kleinen Dosen die Leberautolyse hemmen, wird diese von Arsentrisulfidhydrosol in mini-

malen Dosen begünstigt. Kleine Mengen davon aktivieren, größere hemmen die harnsäurebildenden Fermente bei der Leberautolyse (M. Ascoli\*) und G. Izar).

Phosphor, Arsen und Antimon hemmen die oxydativen Prozesse. In kleinsten Dosen hat dies eine gesteigerte Neubildung zur Folge; ihre Wirkung läßt sich in diesem Fall mit geringem Sauerstoffmangel in Parallele stellen, wie er dem Höhenklima eigen ist. In größeren Dosen treten jedoch die toxischen Wirkungen in den Vordergrund. Der Stoffwechsel geht nicht bis zum Endprodukt, der Kohlensäure, sondern es treten stärkere Säuren (Milchsäure, Glykuronsäure) usw. als Zwischenprodukte auf; die schwerer oxydierbaren Fette werden nicht mehr in normaler Weise angegriffen. Es findet eine fettige Degeneration der Drüsen (Leber, Niere) im Unterhautbindegewebe, im Peritonealraum und sukzessive aller hierfür in Betracht kommenden Organe statt. Gerade auf dieser Fettretention beruht ja die therapeutische Anwendung des Arsens; sie ist den Arsenessern in Steiermark und den Tierzüchtern lange bekannt.

Bei toxischen Dosen, wo die Bildung stärkerer Säuren an Stelle der Kohlensäure in den Vordergrund der Erscheinungen tritt, muß dies eine Erhöhung der Blutreibung in den Kapillaren zur Folge haben. In der Tat sind die Kreislaufstörungen eine der charakteristischsten Erscheinungen bei Phosphor-, Arsen-, Antimon- und Bleivergiftung. Die „allgemeine Wassersucht“ (vgl. S. 252 u. ff.) ist ein Symptom der chronischen Arsenikvergiftung. Auch wäre daran zu denken, daß die „Lähmung der Kapillaren“ durch Arsen, mit durch Erhöhung der Blutviskosität an den Grenzflächen bedingt ist. Es sei ausdrücklich betont, daß diese Darlegungen lediglich eine Arbeitshypothese sind.

Eine große Bedeutung haben die organischen Arsenverbindungen, insbesondere die Salvarsanpräparate für die Therapie von Lues und anderen nicht-bazillären Infektionskrankheiten erlangt. Die physikalische Bedingung ihrer Wirkung dürfte auf ihrer kolloiden bzw. semikolloiden Natur beruhen, die von A. Binz\*), H. Bauer und A. Hallstein, sowie von H. Bauer\*) nachgewiesen wurde.

## Elektrolyte.

Säuren und Laugen in höheren Konzentrationen wirken sehr stark ätzend auf Haut und Schleimhäute. Laugen wirken mehr aufquellend auf Proteine und Hornsubstanz, während der Ätzschorf der Säuren fester ist, da Säuren auf Eiweißkörper fällend wirken und die Hornsubstanz weniger angreifen.

Die Neutralsalze der Alkalien können Schädigungen<sup>1)</sup> von Organen oder Organgruppen zur Folge haben, die durch Zustandsänderungen der Organkolloide bedingt und reversibel sind; demgemäß stellen sie keine Gifte im engeren Sinne dar. So vermögen wir z. B. durch Aufnahme mäßiger

<sup>1)</sup> Diese Fragen sind behandelt in Kap. XVII.

Dosen Kalisalze per os keine Giftwirkung zu erzielen, wohl aber durch intravenöse Injektion; man beobachtet dann Störungen am Herzmuskel und den peripheren Gefäßen. Zu therapeutischen Zwecken wurden Kalisalze bisher nicht bewußt verwandt. H. Bechhold\*<sup>3)</sup> und J. Ziegler führen die günstige Wirkung der vegetarischen Diät bei Gicht auf die reiche Zufuhr von Kalisalzen zurück, welche der Ausfällung von Uraten hinderlich sind. W. Wiechowski\*<sup>2)</sup> empfiehlt Kalisalze (z. B. Kaliumazetat) als Ersatz für Kochsalz bei gewissen Nierenkrankheiten, bei denen die salzarme Ernährung für den Patienten quälend ist. Die Zufuhr von Kalisalzen bedingt eine Diurese, eine Elimination von Wasser einschließlich Na<sup>+</sup>.

Die biologische Wirkung der Neutralsalze ist besonders von Biologen und Physiologen zum Gegenstand des Studiums gemacht worden. Wir verdanken ihnen die wertvollen Ergebnisse über die Aufhebung der Erregbarkeit (vgl. S. 338 u. ff.), über die Abtötung niederer See- und Süßwasserorganismen in verändertem Milieu, über die Entwicklungshemmung von Seetieren.

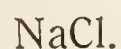
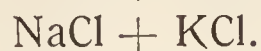
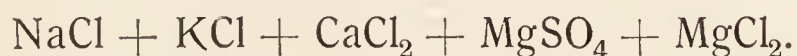
Aus allen diesen Versuchen ergibt sich, daß für das normale Funktionieren des Organismus, gleichgültig ob Tier oder Pflanze, ob höheres oder niederes Lebewesen eine bestimmte Elektrolytkombination erforderlich ist, die den normalen Quellungs Zustand der Organkolloide bedingt. Wichtig sind besonders die Kationen, unter denen die einwertigen (Na, K) durch geringe Mengen zweiwertiger (Ca, Mg) im Schach gehalten werden. — Einige Beispiele mögen dies erläutern: Für den tierischen Organismus ist ein bestimmter Gehalt von Na-Ionen erforderlich, der höchstens durch Li-Ionen ersetzt werden kann; insbesondere größere Dosen K-Ionen schädigen. — Reine Kochsalzlösung von physiologischem osmotischen Druck wirkt jedoch ebenfalls giftig, wie Jacques Loeb an befruchteten Eiern des *Fundulus heteroclitus* (Zahnkarpfen) nachwies. Die Giftwirkung führt F. Krüger\*) auf Grund von Versuchen am Stichling auf Schädigung der Muskulatur und des Nervensystems zurück. — J. Loeb zeigte, daß die Giftwirkung von isotonischer Kochsalzlösung aufgehoben werden kann durch Zusatz einer kleinen Menge irgendeines Salzes mit mehrwertigem Kation. Stoffe, die für sich hochgiftig sind, wie Barium-, Zink-, Blei-, Uransalze, wirkten unter diesen Umständen auf Kochsalzlösung entgiftend; nur Kupfer- und Quecksilbersalze und Ferriionen zeigten keine entgiftende Wirkung. Besonders auffallend treten die Giftwirkungen bei der Entwicklung des Seeigeleies in die Erscheinung, die von Jacques Loeb\*<sup>6)</sup> eingehend studiert ist. Wir müssen zum Verständnis uns zunächst über den Vorgang der Befruchtung am Ei klar werden. Es gehören dazu drei Prozesse: 1. Die Vorbereitung des Eies, um das Eindringen der Samenzelle zu ermöglichen; 2. die Veranlassung zur Entwicklung des Eies; 3. die Aufprägung der väterlichen Charaktere durch die Samenzelle. — Der erste Prozeß, die Vorbereitung, ist abhängig von dem Gehalt des Seewassers an Kalzium- und Hydroxylionen. Fehlen diese oder sind sie in zu geringer Konzentration vorhanden, so ist die Lösung giftig; es findet keine Befruchtung statt. Die Ursache ist folgende: Das Ei des Seeigels ist von einer gelatinösen Masse umgeben,



durch welche das Spermatozoon dringen muß, um mit der innern Grenzschicht des Eies in Berührung zu kommen. Nur der erwähnte Gehalt an Ca- und OH-Ionen gibt der Gallerte die Beschaffenheit, durch welche das Spermatozoon daran kleben bleibt. — Auch der zweite Vorgang, die Entwicklung des Eies, wird durch K- und Na-Ionen geschädigt; erst die normale Seewasserszusammensetzung, welche auch Ca-Ionen enthält, bietet die Möglichkeit zur Entwicklung des Eies. Diese kann unabhängig von der Samenzelle vor sich gehen; sie kann durch verschiedene chemische und physikalische Reize ausgelöst werden (Parthenogenese), doch müssen die toxischen einwertigen Kationen durch antitoxische zweiwertige Kationen entgiftet, d. h. der Quellungszustand des Eiplasmas auf seine Norm gebracht werden. Ähnlichen antitoxischen Effekt mehrwertiger Kationen konnte K. G. Lillie\*<sup>1)</sup> bei der Vergiftung der Larvenform von *Arenicola*, einer Meeresannelide, beobachten. Die Zilienbewegung derselben wird durch reine Na- und Li-Salze aufgehoben, indem die Zilien sich verflüssigen. Diese Schädigung wird durch mehrwertige Kationen paralyisiert.

R. Höber und seine Mitarbeiter haben dann gezeigt, daß nicht nur bei niederen Meerestieren, sondern auch bei den Zellen und Geweben höherer Tiere die mehrwertigen Kationen einander vertreten können bei der Entgiftung einwertiger Kationen. Sie beschleunigen auch die Erstarrung einer sich abkühlenden Gelatinelösung. Diejenigen mehrwertigen Kationen aber, welche die Erstarrung der Gelatine verzögern (Cu, Cd, Ce, UO<sub>2</sub>) üben auch keine antagonistische, entgiftende Wirkung aus.

Interessant sind Versuche von Wo. Ostwald\*<sup>1)</sup> über die Lebensdauer des *Gammarus pulex* (Flohkrebs), der in Süßwasser lebt, Meerwasser 3—4 Tage lang erträgt und in einem Gemisch von  $\frac{4}{5}$  Meerwasser und  $\frac{1}{5}$  destilliertem Wasser fast die gleiche Lebensdauer erreicht wie in reinem Wasser. Entfernt man einen der Meerwasserbestandteile nach dem anderen, so steigt die Giftigkeit, d. h. es sinkt die Lebensdauer und zwar in folgender Reihenfolge:



Ein ausgeschnittenes Froschherz kann man durch die Ringersche Lösung (im Liter 8,0 NaCl, 0,2 NaHCO<sub>3</sub>, 0,1 KCl, 0,2 CaCl<sub>2</sub>) tagelang schlagend erhalten. Läßt man jedoch das Chlorkalzium weg, so stellt es seine Tätigkeit ein. Fügt man nun nach und nach CaCl<sub>2</sub> der Speiseflüssigkeit bei, so beginnt das Herz wieder zu funktionieren, und zwar entspricht jeder Kalziumkonzentration eine bestimmte Hubhöhe des Herzens (Straub\*<sup>2)</sup>). — Überschuß von Na bewirkt Auftreten von Zucker im Harn, sowie Temperatursteigerung (Salzfieber); beides wird durch Ca aufgehoben (vgl. auch S. 345). Kalium

hemmt, Kalzium steigert die Wirkung des Adrenalins; Kalium erregt, Kalzium lähmt die Kontraktion des Uterus.

Was hier für Tiere gezeigt wurde, gilt nach W. J. V. Osterhout\*<sup>4)</sup> auch für den pflanzlichen Organismus (Algen, Getreide, Lebermoose, Schimmelpilze u. a.). Die Süßwasseralge *Vaucheria sessilis* stirbt z. B. in  $\frac{3 \text{ m}}{32}$  NaCl-Lösung ab, wächst aber, wenn eine Spur Chlorkalzium beigefügt wird. Nach Chas. B. Lipmann\*) vermehrte sich das Trockengewicht von geernteter Gerste, als zu einer schädlichen Menge Natriumsulfat der Kultur  $\text{CaSO}_4$  beigefügt wurde. Hier wie auch bei Bakterienkulturen scheint den antagonistischen Wirkungen der Kationen eine größere Bedeutung zuzufallen.

Wenn wir für viele Versuche physiologische Kochsalzlösung verwenden, so ist das nur ein dürftiger Notbehelf, um die Isotonie aufrechtzuerhalten; Rössle zeigte bereits 1907, daß große Mengen „physiologischer“ Kochsalzlösung, die subkutan oder intravenös gegeben waren, ein Aufquellen der Zellen und eine Vergrößerung der Milz bewirkt hatten, wie sich bei der Autopsie ergab. Deshalb sind Lösungen in Aufnahme gekommen, die neben der Isotonie auch ähnliche Salzzusammensetzung aufweisen wie das Blut (Ringersche, Adlersche, Tyrode Lösung, Normosal) und so den normalen Quellungszustand erhalten. Alle diese Lösungen enthalten auch das zweiwertige Ca-Ion. Wie wir uns die entgiftende Wirkung desselben vorzustellen haben, ist auf S. 75 angedeutet; es wirkt der Quellung durch einwertige Ionen (Na, K) entgegen, und zwar wird meist angenommen, daß sich diese „Gerbung“ nur auf die Plasmahaut erstreckt. Vollkommen entsprechen allerdings die angegebenen Salzkombinationen nicht den physiologischen Verhältnissen; auch haben sie den Nachteil, daß sie sich nicht unverändert sterilisieren lassen. A. Fleisch\*) hat deshalb eine Lösung angegeben, die diese Nachteile vermeidet. Er stellt zwei Lösungen her, von denen jede für sich sterilisierbar ist:

Stammlösung	
NaCl	10,5 g
KCl	0,5 „
CaCl <sub>2</sub>	0,3 „
MgCl <sub>2</sub>	0,1 „
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> n/l	5 ccm
H <sub>2</sub> O	50 ccm (= ad 58,7)

Für den Gebrauch werden 50 ccm dieser Stammlösung zu 1 l Wasser gegeben und 5 ccm n/l Sodalösung zugesetzt. — Diese Lösung hat bei 37° ein  $p_H = 7,52$ .

Nicht nur ein- und mehrwertige Kationen sind Antagonisten, sondern auch gleichwertige Kationen wie K und Na heben sich in geeigneten Konzentrationsverhältnissen sowohl physikochemisch, als auch physiologisch gegenseitig auf, wie wir auf S. 94 gesehen haben.

Wenn auch bei den „ausgeglichenen“ Salzkombinationen die Kationen die Hauptrolle spielen, so sind deshalb doch die Anionen nicht bedeutungslos (J. Loeb\*<sup>7</sup>)).

Eine eigenartige Stellung nehmen Jodkalium und die Jodverbindungen ein. Bei allen ist die „Jodwirkung“ das Wesentliche; wir dürfen wohl annehmen, daß auch das Jod, der Nichtelektrolyte, schließlich in die Form der Jodionen übergeht. Das Charakteristische der Jodwirkung beim höheren Tier ist die Abmagerung nach längerem inneren Gebrauch und die Atrophie gewisser Drüsen. Längerer Gebrauch von Jodpräparaten bewirkt nach H. Meyer\*) und R. Gottlieb u. a. Supersekretion der Schleimhäute, entzündliche Reizungen. Nun haben I<sup>-</sup>-Ionen eine quellende Wirkung (festgestellt an Gelatine und an Bindegewebe); sie machen also das Gewebe diffusionsfähiger, d. h. „jugendlicher“ (vgl. Bechhold und Ziegler, S. 56). Ferner vermindert Jodkalium (nach E. Romberg) die Blutviskosität und erleichtert nach O. Müller und R. Jnada den Blutkreislauf. Alle diese Wirkungen begünstigen den Stoffaustausch durch verbesserte Durchblutung und erleichterte Diffusion. Darauf dürfte die günstige Wirkung bei Altersbeschwerden, insbesondere bei Arteriosklerose beruhen, darauf auch die Abmagerung, welche bei Jodbehandlung vielfach beobachtet wird.

Als eine Kolloidwirkung ist der Einfluß der Bromsalze von E. Bernoulli erkannt. Bromsalze, die als Beruhigungsmittel gegeben werden, rufen bei Mensch und Tier als auffallendste Erscheinung Apathie und Schlafsucht hervor, in extremen Fällen Lähmungen, insbesondere der hinteren Extremitäten. Es wurde nachgewiesen, daß  $\frac{2}{3}$  der Cl-Ionen des Serums durch äquivalente Mengen Br<sup>'</sup> ersetzt werden können, daß Cl<sup>'</sup>-reiche Gewebe Br<sup>'</sup> zu speichern vermögen und daß durch NaCl-Gaben das Brom wieder verdrängt werden kann und Heilung eintritt, also vollkommene Reversibilität vorliegt. E. Bernoulli zeigte nun, daß Hirn in äquimolekularen Lösungen von NaBr eine stärkere Quellung erleidet als in NaCl. Ferner konnte er Kaninchen, die mit NaBr vergiftet waren, heilen, indem er ihnen statt NaCl andere Salze injizierte, welche die Quellung hemmen (Natriumsulfat und -nitrat). Damit ist im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht, daß die von Bromsalzen bewirkte Funktionsänderung der Nervenzelle auf eine Quellung derselben zurückzuführen ist.

In seinen Quellungseigenschaften steht das zweiwertige Magnesium näher den einwertigen Alkalien, als den zweiwertigen Erdalkalien (vgl. S. 170). Es bewirkt Lähmung der motorischen Nervenendplatten und hat bei der Behandlung des Tetanus in der Form intravenöser Injektion Eingang in die Therapie gefunden (W. Straub\*<sup>3</sup>), Markwelder\*) (vgl. auch S. 438 u. 448).

Bei Magnesium spielt der Einfluß des Anions eine große Rolle. Während nach Spek MgSO<sub>4</sub> für Heliozoen unschädlich ist, wirkt MgCl<sub>2</sub> als Gift; seine anästhesierende Wirkung erstreckt sich auch auf niedere Tiere. — Für Rotkohlzellen ist nach Brenner Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> besonders schädlich. Aus Magnesiumverbindungen wird das Mg<sup>++</sup> großenteils im Dickdarm ausgeschieden,

während das zurückgehaltene Anion (z. B.  $\text{SO}_4''$ ) im Körper zurückgehalten wird und die Reaktion nach der sauren Seite verschiebt.

Unter den Erdalkalien spielt das Kalzium als normaler Bestandteil des Organismus eine besondere Rolle. Seine antagonistische Wirkung auf einwertige Kationen haben wir bereits (S. 434 u. ff.) besprochen. Hier wollen wir besonders seine Eigenschaften als Kittsubstanz für die Gewebe berühren und seine Dichtungseigenschaft auf die Kolloide der Zelle und der Plasmamembran. Curt Herbst\*) brachte die Larven von Meerestieren in Salzlösungen, denen nur das Ca fehlte. Die Folge war, daß die Zellen sich lockerten und auseinanderfielen; es entstehen Mißbildungen. Auch beim Säugetier und dem Menschen dient der Kalk als Gewebekitt. Manche Nierenschädigungen, welche auf eine Lockerung des Nierengewebes zurückzuführen sind (z. B. Knochenerkrankungen infolge zu großer Kalkdurchlässigkeit der Niere, Phloridzindiabetes), können durch Kalkgaben beseitigt werden. — Auch die entzündungswidrigen Eigenschaften der Kalksalze dürften auf einer Gefäßdichtung beruhen (H. H. Meyer). Bringt man in das Auge eines Kaninchens Senföl, so tritt eine heftige Entzündung auf; sie bleibt aber aus, wenn dem Versuchstier vorher Kalzium in die Blutbahn gebracht ist (Chiari). Weitere Beispiele für die entzündungswidrige Wirkung von Ca siehe S. 258. — Schließlich sei noch die merkwürdige Wirkung des Ca auf das Nervensystem erwähnt. Ist ein Tier durch Magnesiumsalze in Narkose versetzt, so wird es nach Meltzer durch Einspritzung von Ca-Salzen aus der Betäubung wieder erweckt. Wir lernen hier die antagonistische Wirkung eines zweiwertigen Kation gegen ein zweiwertiges Kation kennen (vgl. auch S. 94).

Auf der anderen Seite vermag Ca die Erregbarkeit gewisser Nervenabschnitte herabzusetzen. Die Erregbarkeit der Skelettmuskeln, des Herzens, der Gefäßmuskeln von ihren Nerven erlischt bei Kalziummangel, ebenso wie die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks (F. Hoerber). Entfernung von  $\text{Ca}''$  durch Oxalsäure (welche unlösliches Kalziumoxalat bildet) steigert die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems. Auf die krankhaften Zustände, die sich bei Schwangeren infolge des Kalkmangels einstellen, ist S. 345 hingewiesen. Das  $\text{Ca}''$  hat deshalb in Form verschiedener Präparate, sowie von Mineralwässern eine vielseitige Verwendung in der modernen Therapie gefunden in allen Fällen, in denen entzündliche Prozesse allgemeiner, wie lokaler Natur (Katarrhe) behoben werden sollen. — Allerdings darf man Ca-Verbindungen keineswegs als vollkommen harmlos betrachten. M. Richter-Quittner\*<sup>2</sup>) berichtet über Versuche, bei denen Hunde nach peroraler Zufuhr von Kalziumlactat unter schweren Vergiftungserscheinungen eingingen. Im Serum ließ sich durch perorale Zufuhr der Ca-Gehalt stark steigern, während nur bei übertriebenen (tödlichen) Gaben auch in den Blutkörperchen  $\text{Ca}''$  nachzuweisen war. Der Grund dürfte in folgendem zu suchen sein: Bei  $\text{CaCl}_2$ -Gaben wird Ca im Dickdarm ausgeschieden (ebenso wie Magnesium) und  $\text{Cl}'$  im Organismus zurückgehalten (auch bei intravenöser Injektion); es wird also eine Azidose erzielt. H. Straub\*<sup>3</sup>) sagt: „Während wir

durch Darreichung von  $\text{CaCl}_2$  eine Kalktherapie zu treiben glaubten, erzielten wir in Wirklichkeit vorwiegend eine Säurewirkung.“ — Bei Darreichungen von Kalziumverbindungen wird also das Anion sehr zu beachten sein.

Bei den Erdalkalien machen sich bereits spezifische Wirkungen geltend, und wir finden Übergänge zu den irreversiblen Zustandsänderungen, welche von den Schwermetallsalzen an den Eiweiß- und Lipidkolloiden erzeugt werden. So hat z. B. Barium eine äußerst intensive Wirkung auf Herz- und Gefäßmuskulatur, die es zum Ersatz der Digitaliskörper geeignet machen. Da unter den Anionen Rhodan die fällende Wirkung am wenigsten hemmt, so konnte Wo. Pauli\*<sup>4</sup>) vorhersagen, daß eine Kombination von Rhodan mit Barium besonders heftige Folgen haben müsse. Er hielt Tiere unter einer mittleren Rhodanvergiftung, welche bei kräftiger, regelmäßiger Herzarbeit mit Vaguserregung und Reizung der Gefäßzentren einhergeht. Bei einem mittelgroßen Hund genügten dann schon 5 mg Bariumchlorid, um sofortigen Herzstillstand zu erzielen. In ähnlicher Weise wirkten Kalzium- und Strontiumsalze; nur waren viel größere Dosen erforderlich, da bei diesen die spezifische Affinität zum Herzmuskel weit geringer ist.

C. Neuberg\*) und seinen Schülern gelang es, kolloide Lösungen und Gallerten wasserunlöslicher Verbindungen von Kalzium, Strontium, Barium und Magnesium in Methylalkohol herzustellen, z. B. von  $\text{CaO}$ ,  $\text{CaSO}_4$ ,  $\text{CaCO}_3$ , das Oxalat und Phosphat,  $\text{MgHPO}_4$ ,  $\text{BaCO}_3$  usw. Da sie lipoidlöslich sind, kommt ihnen vielleicht eine Bedeutung im Haushalt des Organismus zu. C. Neuberg nimmt an, daß sie vielleicht durch Gegenwart von Zucker, Glycerin oder gar von Äthylalkohol (bei der anaeroben Atmung) in der Zelle entstehen. Die blutdrucksteigernden Eigenschaften der Bariumsalze können möglicherweise in Form der kolloiden Lösungen nutzbar werden, sofern diesen die unangenehmen Nebenwirkungen der Bariumsalze fehlen.

Aluminium ist das Zwischenglied zwischen den Erdalkalien und den Schwermetallen. Seine Salze sind in wäßriger Lösung hydrolysiert, sauer; es kombiniert sich somit die Wirkung der H-Ionen mit der der Al-Ionen. — Darauf ist wahrscheinlich die abweichende Wirkung von Aluminiumsalzen auf verschiedene Zellarten zurückzuführen. Aluminiumsalze koagulieren Eiweiß in „unregelmäßigen Reihen“ und die Eiweiß-Aluminiumniederschläge sind unter Umständen reversibel. — Entsprechend wirkt auch Al auf Protoplasma in Wasserpflanzen (*Spirogyra*, *Elodea* u. a.) koagulierend, doch erholen sich die Objekte wieder, wenn sie in ihr ursprüngliches Kulturmedium gelangen (J. Szücs).

Die löslichen Schwermetallsalze bilden mit Eiweiß irreversible Metalleiweißniederschläge, die je nach der Konzentration der Salzlösung sofort ausflocken oder in kolloider Lösung verbleiben.

Für diese Eigenschaft der Schwermetallsalze dürfte neben der Wertigkeit vor allem der elektrolytische Lösungsdruck (vgl. H. Bechhold\*<sup>1</sup>)) maßgebend sein; von diesen beiden Faktoren ist die Kolloidausflockung abhängig. — Es wurden Reihen aufgestellt für die Giftigkeitsschwelle ver-

schiedener Schwermetallsalze. Mathews\*) prüfte sie an motorischen Froschnerven, Kahlenberg und True, sowie F. D. Heald an Pflanzenkeimlingen. Ich gebe hier die Reihe wieder (nach R. Hoerber), welche Mathews für die Aufhebung in der Entwicklung befruchteter Eier des Zahnkarpfens (*Fundulus heteroclitus*) aufstellte.

Salz	Lösungsdruck in Volt	Giftigkeits- schwelle
MnCl <sub>2</sub> . . . . .	+ 0,798	1/4 n
ZnCl <sub>2</sub> . . . . .	+ 0,493	1/800 n
CdCl <sub>2</sub> . . . . .	+ 0,143	1/12500 n
FeCl <sub>2</sub> . . . . .	+ 0,063	1/10 n
CaCl <sub>2</sub> . . . . .	— 0,045	1/12 n
NiCl <sub>2</sub> . . . . .	— 0,049	1/15 n
Pb(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> . . . . .	— 0,129	1/5000 n
CuCl <sub>2</sub> . . . . .	— 0,606	1/15 000 n
HgCl <sub>2</sub> . . . . .	— 1,027	1/50 000 n
AgNO <sub>3</sub> . . . . .	— 0,048	1/90 000 n
AuCl <sub>3</sub> . . . . .	— 1,356	1/260 000 n

Die Ausnahmen, welche ZnCl<sub>2</sub> und CdCl<sub>2</sub> zeigen, dürften (nach R. Hoerber) bei ersterem auf starker Hydrolyse (saure Reaktion), bei letzterem auf geringer elektrolytischer Dissoziation, verbunden mit hoher Lipoidlöslichkeit, beruhen.

Über die antagonistische Wirkung der Schwermetallionen vgl. S. 75 und 434.

Die intravenöse Einspritzung von Schwermetallsalzen, die mit Eiweiß-fällung verbunden ist, bedingt in passender Dosierung anaphylaktische Erscheinungen, die nach S. 236 ihre Erklärung finden.

Gerade bei den Schwermetallsalzen erscheinen mir bezüglich deren Giftigkeit auch stark spezifische Einflüsse mitzuspielen. So gelten z. B. Kupfersalze für Algen, Infusorien und Pilze als heftige Gifte. Nach Bokorny sollen sie noch in Verdünnung 1 : 100 Millionen wirksam sein. Der Wirbeltierorganismus hingegen verträgt sie in relativ höheren Dosen; aber auch unter diesen bestehen erhebliche Unterschiede, so gelten z. B. Katzen als sehr empfindlich gegen Kupfersalze.

Ein gewisser Teil der Schwermetallkationen scheint trotz Eiweißfällung unter allen Umständen in den Kreislauf gelangen zu können und erst an den Filtermembranen der Drüsen (Leber, Milz, Nieren) definitiv aufgehalten zu werden. Wir finden deshalb bei den giftigen Schwermetallkationen (Quecksilber, Blei usw.) häufig Nierenreizung. — Zweifellos spielen dabei die Löslichkeitsverhältnisse in den Lipoiden eine große Rolle.

Mit der Bildung irreversibler Eiweißverbindung ist die betreffende Zelle getötet. Man benutzt deshalb neben Säuren und Alkalien Schwermetallsalze zum Ätzen, z. B. Kupfersulfat, Silbernitrat, Chlorzink. Auch die Adstringentia sollen eine Koagulation der obersten Schichten von Schleimhäuten

oder Wundflächen bewirken; vor allem aber sollen sie das Gewebe und die Wundränder zusammenziehen. An dieser Adstriktion dürfte das Bindegewebe in erster Linie beteiligt sein. Wenn auch den meisten Eiweißfällungsmitteln, wie Alkohol, Sublimat eine adstringierende Wirkung zukommt, so fehlen ihnen doch, wie Haffner nach Versuchen von Komigama\*) nachwies, die verkürzende Wirkung auf Sehnen (also Bindegewebe) und der Einfluß auf die Verminderung ihrer Dehnbarkeit, wie sie den eigentlichen Adstringentien (essigsäure Tonerde, Bleiwasser) eigen ist. Auch Tannin verkürzt kaum, arbeitet jedoch der Säurequellung entgegen. — Der feinere Mechanismus in der Unterschiedlichkeit der Wirkung von Ätzmitteln und Adstringentien vom Gesichtspunkt der Kolloidforschung harrt noch der Aufklärung.

### Eisensalze und Eisenoxydhydrosol.

Das „Eisenproblem“ gehört zu den schwierigsten und ungeklärtesten Fragen der Physiologie und Therapie. Wir wissen, daß Eisen die wichtigste Rolle im Atmungsprozeß der Zelle (Atmungsferment) und beim Sauerstofftransport durch das Hämoglobin spielt. Fast unbekannt ist jedoch noch der Eisenstoffwechsel. — Im Plasma, also beim Transport, findet sich ein Teil des Eisens in einer leicht durch Säure abspaltbaren Form, der vermutlich aus den Blutkörperchen stammt, in denen rund 5% des Eisens ebenfalls säurelöslich sind (G. Barkan\*<sup>2</sup>)).

Therapeutisch werden eisenhaltige Mineralwässer und Eisenpräparate, darunter viele kolloide, schon seit dem Mittelalter verordnet bei Anämie, Chlorose und als allgemeines Stärkungsmittel. Man nimmt an, daß Eisen als Aufbaumaterial für das Hämoglobin und andere eisenreiche Organbestandteile, sowie als Anregungsmittel für die Hämoglobin-bildenden Zellen dient. — Die meisten heutigen Forscher stehen auf dem Standpunkt, daß nur den ionisierbaren Eisenverbindungen eine pharmakologische Wirkung zukommt<sup>1</sup>), daß hingegen den Präparaten mit fest organisch gebundenem Eisen, insbesondere den Hämoglobinpräparaten, keine spezifische Wirkung eigen ist. Die zahlreichen Präparate, in welchen das Eisen als kolloides Eisenoxyd verabreicht wird (Ferrum oxydat. saccharatum solubile, Liquor ferri oxyd. dialys. usw. usw.) sollen nur dadurch wirken, daß sie in der Magensalzsäure zu ionisiertem Eisen gelöst werden. — Unter den Eisenpräparaten sollen diejenigen kolloiden Präparate, welche das Eisenion langsam abspalten (z. B. Liquor ferri albuminati, vgl. S. 176, Ferratin u. a.), den Vorzug verdienen, da sie weniger ungünstig auf Magen und Darm wirken (Magenbeschwerden, Verstopfung).

<sup>1</sup>) Im Gegensatz hierzu sei erwähnt, daß nach M. Ascoli und G. Izar die Gesamtautolyse der Leber sowie ihrer einzelnen Faktoren (vgl. S. 424 u. ff.) durch kolloides Fe(OH)<sub>3</sub> gefördert wird, daß die bei der Harnsäurebildung beteiligten Fermente durch Zusatz von kolloidem Eisenhydroxyd aktiviert werden; größere Mengen jedoch die Harnsäurebildung hemmen.

E. Starckenstein\*<sup>3)</sup> schreibt in der Hauptsache den Ferrosalzen und den komplexen Eisenverbindungen mit eisenhaltigem Anion eine pharmakologische Wirkung zu, während er die Ferriverbindungen und die nicht-ionisierten organischen Eisenverbindungen für unwirksam hält. Ähnliche, aber nicht identische Ansichten vertreten W. Heubner\*), sowie F. Fischler\*) und Th. Paul. — Demgegenüber möchte ich auf die Untersuchungen von G. Barkan\*<sup>2)</sup> und W. Lintzel hinweisen, die zeigten, daß im Blut je nach Tierart rund 10—30 mg pro Liter leicht abspaltbares Eisen kreisen, die möglicherweise aus dem Hämoglobin stammen und wahrscheinlich im Gleichgewicht mit ihm stehen.

Wenn man ferner berücksichtigt, daß auch die Eisentherapie mit Ferriverbindungen auf Jahrhunderte zurückblicken kann, so muß man sich fragen, wie sich das mit den pharmakologischen Feststellungen über die alleinige Wirksamkeit des Ferroions in Einklang bringen läßt. — Es scheint mir deshalb der Prüfung wert, ob nicht die Ferriionen im Darmtraktus u. U. teilweise zu Ferroionen reduziert werden. Aus der Gesamtheit der hier angeführten Tatsachen scheint mir aber noch keineswegs sichergestellt, daß nur den Eisenionen eine physiologische und pharmakologische Bedeutung zukommt.

Parenteral einverleibte Ferrosalze bewirken nach Starckenstein Lähmungserscheinungen, welche an die Magnesiumnarkose erinnern; für den Fall der Erholung folgen einige Stunden später kurzdauernde Krämpfe, an denen das Tier zugrunde geht. — Auch oral zugeführte Ferrosalze werden resorbiert und zeigen bei entsprechenden Dosen ähnliche, wenn auch schwächere Wirkungen.

Ferrisalze sind parenteral und oral einverleibt wirkungslos. Wird  $\text{FeCl}_3$  subkutan injiziert, so erfolgt Eiweißfällung, also Ätzwirkung und Nekrose. Wird es intravenös injiziert, so kann infolge Trombenbildung der Tod eintreten; bei größeren Verdünnungen kommt es, ebenfalls infolge von Eiweißflockung zu schweren anaphylaxieartigen Vergiftungserscheinungen.

Die Eigenschaft der Eiweißflockung macht das Eisenchlorid so geeignet als Blutstillungsmittel (über den Mechanismus vgl. S. 176).

In den komplexen Eisenverbindungen von der Art des ferriapfelsauren, -weinsauren, -zitronensauren Natriums tritt das Eisen als Anion auf und ist rund zehnmal wirksamer (giftiger) wie als Ferroion.

Unter den kolloiden Eisenverbindungen sind zwei Gruppen zu unterscheiden: a) die Verbindungen mit organisch in der Molekel verankertem Eisen vom Typus des Hämoglobins. Sie zeigen pharmakologisch keine Eisenwirkung. b) die Eisenverbindungen vom Typus des Liquor ferri oxydati, des Eisenzuckers, des Eisenalbumins und zahlreicher pharmazeutischer Präparate. — Sie alle enthalten Ferrieisen, größtenteils Ferrioxhydrozol.

R. Bunsen zeigte in seiner ersten wissenschaftlichen Veröffentlichung, daß „frisch gefälltes Eisenhydroxyd“ sehr erhebliche Mengen arseniger Säure aufzunehmen vermag, und empfahl es deshalb als Antidot bei Arsenikver-



giftungen. W. Biltz\*<sup>2)</sup> bewies, daß die Verteilung der arsenigen Säure zwischen Eisenoxydhydrogel und Wasser sich nicht als chemische Bindung, sondern als Adsorption charakterisiert. Die Schutzwirkung gegen arsenige Säure hängt übrigens sehr von der Darstellungsweise des Eisenoxydhydrogels ab; die Arzneibücher schreiben frische Bereitung vor. — Auf einer Adsorption beruht vielleicht auch die hemmende Wirkung, die nach L. Pincussohn\*) Eisenoxydhydrogel bei der Pepsinverdauung ausübt.

Während kolloides Eisenhydroxyd als Typus der positiven Kolloide gilt, vermochte H. W. Fischer\*<sup>2)</sup> auch ein negatives Eisenoxydhydrogel herzustellen. Es gelang ihm dies, indem er Eisenchloridlösung in Natronlauge laufen ließ, die als Schutz Glycerin enthielt. Glycerin und überschüssiges Alkali wurden dann durch Diffusion entfernt. Statt Glycerin können auch andere mehrwertige Alkohole, z. B. Mannit, Erythrit, Rohrzucker, verwendet werden. Mannich\*) und Rojahn zeigten dann, daß auch im Eisenzucker (Ferrum oxydatum saccharatum solubile) das Eisen negativ geladen ist. Der Zweck von H. W. Fischers Versuchen war der, Eisenoxydhydrogel zu gewinnen, das sich intravenös injizieren läßt. Positives Eisenoxyd flockt mit den negativen Serumkolloiden aus; deshalb gehen Tiere bei intravenöser Injektion von positivem Eisenoxyd sofort an Embolie zugrunde. Eine merkwürdige Ausnahme fanden C. Foà\*) und A. Aggazzotti beim Hund, der gegen positives Eisenoxyd unempfindlich ist; eine Erklärung steht aus. — Das negative Eisenoxyd H. W. Fischers läßt sich beliebig mit Serum mischen. Es bildet eine tiefrubinrote Lösung, die unter Umständen weit mehr als ihr eigenes Volumen an Sauerstoff aufnehmen kann. Da es auch einzelne andere Eigenschaften mit dem Hämoglobin teilt, so bezeichnet H. W. Fischer diese Darstellung als „Effektsynthese des Hämoglobins“. — Negatives Eisenoxyd läßt sich intravenös injizieren; doch ergaben die Untersuchungen H. Pfeiffers\*) und F. Standenaths, daß sein Verhalten im höchsten Grad von der Stabilität bzw. Dispersität des Eisenoxydhydrogels abhängig ist. Wenig stabile Lösungen sind giftig und führen zu Thrombosen im Lungenkreislauf. Im Gebiet der Lösungen mittlerer und hoher Stabilität, die sonst ungiftig sind, gibt es noch einmal eine giftige Zone, für welche die Ursache der Giftigkeit noch nicht geklärt ist. — Das negative Eisenoxyd speichert sich in den drüsigen Organen (Leber, Milz, Niere usw.), ebenso wie die anderen hydrophoben, meist negativen Kolloide. Eine Umladung findet nicht statt, denn mit Ferrozyankalium tritt erst auf HCl-Zusatz eine Blaufärbung ein. — Während positives Eisenoxydhydrogel arsenige Säure kräftig adsorbiert, versagt seine Schutzwirkung fast vollkommen, wenn man ein solches Gemisch mit adsorbierter arseniger Säure subkutan injiziert. Negatives Eisenoxydhydrogel übt jedoch unter gleichen Umständen eine sehr erhebliche Schutzwirkung aus; sie versagt jedoch ebenfalls vollkommen, sobald man die Mischung intravenös injiziert. H. W. Fischer schreibt dies der Gegenwart des Hämoglobins zu, das die arsenige Säure dem Eisenoxydhydrogel entreißt. Etwas anders liegen die Verhältnisse nach H. Pfeiffer und F. Standenath

bei Trypsin. Ein Gel aus positivem Eisenoxyd adsorbiert Trypsin sehr kräftig. Die Adsorption eines Gels von negativem Eisenoxyd hängt jedoch wesentlich von der Vorgeschichte und Zubereitungsart ab. Die genannten Forscher, welche mit Eisenzucker arbeiteten, konnten Gele herstellen, welche Trypsin gut, mittelmäßig oder überhaupt nicht adsorbierten (vgl. S. 393).

Bei oral einverleibten Eisenverbindungen bestehen manche Beziehungen zwischen Resorption und Diffusionsfähigkeit.

Metallisches Eisen, welches in verschiedenen Formen (z. B. Ferrum reductum) vielfach gegeben wird, wird im Magen zu Ferrochlorid gelöst, verhält sich also wie dieses.

Ferrosalze weisen ein hohes Diffusionsvermögen auf und werden vom Magen und vom Darm aus resorbiert in den Gebieten, in welchen saure oder neutrale Reaktion herrscht.

Die komplexen Eisenverbindungen weisen ähnliche Eigenschaften auf, wie die Ferrosalze.

Ferriverbindungen kommen wegen ihrer Ätzwirkung als Salze für orale Einverleibung nicht in Betracht, sondern nur als Eisenoxydhydrosol. Dies wird in zahllosen Arzneiformen verabreicht, die sich wesentlich durch die Dispersität des Eisenoxydhydrosols und durch die Art des Schutzkolloids unterscheiden. Letzteres ist darauf von Einfluß, ob das Präparat unbeeinflußt den Magen passiert, ob es im neutralen oder alkalischen Darmabschnitt ausflockt, bzw. ob es in einer Dispersität erhalten bleibt, die eine Therapie gestattet.

Noch unveröffentlichte Versuche von Bechhold und Keiner ergaben folgendes:

	Diffusionsfähigkeit	
	in Gelatine-	Agargallerte
Tinctura ferri aromatica . . . . .	wenig	×
Ferrum oxydatum saccharat. (Eisenzucker) . .	wenig	×
Liqu. ferri oxyd. dialys. (Eisenoxydhydrosol) . .	0	0
Liqu. ferri albumin. (Eisenalbumin) . . . . .	koaguliert	wenig
Protoferrol . . . . .	0	wenig

× = diffundiert. 0 = diffundiert nicht.

Die hier genannten Präparate werden in der Pepsinsalzsäure des Magens teils gelöst, teils geflockt (Tinct. ferri aromat., Ferr. oxyd. sacch., Protoferrol). Bei der Alkalität des unteren Dünndarms wird jedoch Eisenoxydhydrosol irreversibel geflockt, während die übrigen dann mit dem Schutzkolloid wieder in Lösung gehen, so daß eine Resorptionsmöglichkeit besteht (vgl. R. Nissen \*1)).

## Alkaloide.

Schon gibt es eine Anzahl wertvoller pharmakologischer Untersuchungen, welche Teilgebiete der Alkaloidwirkungen in Beziehung zur Kolloidforschung bringen.

So wird z. B. das Kontraktionsvermögen der Herzmuskulatur durch

Strophantin und Adrenalin verstärkt; Kalziumionen, welche entquellen, erhöhen die Wirkung der genannten Alkaloide, vermindern hingegen die Wirkung von Chinin und Kampfer, die das Kontraktionsvermögen herabsetzen. Kaliumionen hingegen, die quellen und das Kontraktionsvermögen des Herzmuskels herabsetzen, verstärken die Herzwirkung von Muscarin, Pilocarpin, Chinin und Kokain (H. Handovsky\*<sup>3</sup>). — O. Riesser\*) und S. M. Neuschlosz stellen fest, daß die Herzalkaloide Strophantin und Digitalin in niederen Konzentrationen quellend, in höheren entquellend auf Gelatinesol wirken und daß dieser Effekt stark vom  $p_H$  abhängig ist. Diese Beobachtung brachte nun Neuschlosz\*<sup>2</sup>) in Beziehung zu der Wirkung jener Alkaloide auf den ruhenden und ermüdeten, also sauren Muskel. Danach wirken kleine Mengen jener Herzglykoside quellungsfördernd auf das Sarkoplasma, wodurch die einzelnen Kontraktionen energischer und ausgiebiger werden; die aufgequollenen Grenzschichten ermöglichen eine bessere Beseitigung der Stoffwechselprodukte. Mit Erhöhung der Giftkonzentration tritt eine Dichtung der Grenzschichten ein, welche sich recht kompliziert auswirkt, aber die verschiedenen Stadien der Giftwirkung gut erklärt. —

Auch für Novokain, dessen Hauptwirkung, als Anästhetikum, an der Nervensubstanz angreift, nimmt Neuschlosz einen Angriffspunkt direkt an die kontraktile Substanz des Muskels, das Sarkoplasma, an.

H. Straub\*) und K. Meier setzten Digitaliskörper zu roten Blutkörperchen, die in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert waren und fanden, daß bei Aziditätserhöhung die Digitalis-Blutkörperchen erst bei höheren Säuregraden durchlässig für Anionen werden, als die normalen; ähnlich wie unter dem Einfluß von Ca-Ionen. In Anbetracht der sehr geringen Digitalismengen, welche für diese Wirkung, ebenso wie bei der therapeutischen Verwendung als Herzmittel erforderlich sind, kommen H. Straub und Meier zu der Folgerung, daß diese Alkaloide sich an der Grenzfläche der Blutkörperchen bzw. des Herzmuskels anreichern und nur die Plasmamembran beeinflussen, ähnlich wie Kalzium.

Zu analoger Anschauung war bereits W. Straub für das Veratrin (vgl. S. 412 und 413) gelangt. Eine starke Stütze für diese Ansicht bietet die von Pietzkowski\*) festgestellte Oberflächenaktivität der Digitalisalkaloide. Er fand eine Zunahme der ultramikroskopisch sichtbaren Teilchen einer Goldlösung nach deren Vergiftung mit Strophantin und eine verminderte Ausflockbarkeit derselben durch KCl.

Wichtige Beispiele über die Resorptionsbegünstigung von Alkaloiden durch Saponine sind S. 414 angeführt.

## Narkotika und Anästhetika.

Zu den Narkotika rechnen wir solche Substanzen, welche vorübergehend die Großhirnfunktion und die der reflexvermittelnden Zentren aufheben. Die Narkose ist also ein reversibler Vorgang.

Auf Grund der Theorie von Hans Meyer und E. Overton wird die

Narkose erzeugt durch solche Stoffe, welche sich besonders leicht in den Lipoiden der Plasmahaut lösen, aber auch im Plasma nicht ganz unlöslich sind. Sie stellten für eine große Zahl von Stoffen den Teilungskoeffizienten zwischen Öl und Wasser fest und fanden, daß diejenigen Substanzen, bei welchen der Teilungskoeffizient (Öl:Wasser) ein hoher ist, auch gute Narkotika sind, z. B. Chloroform, Äther, Azeton, Chloralhydrat, Urethan u. a. — Die Übereinstimmung ist nicht nur eine qualitative, sondern erwies sich durch Feststellung der „kritischen Konzentration“ auch als eine quantitative. Unter „kritischer Konzentration“ versteht man die Konzentration eines Narkotikums in Wasser, welche gerade hinreicht, einen Organismus (Tier oder Pflanze) in Narkose zu versetzen. Es zeigte sich an über 100 Stoffen ein geradezu überraschender Parallelismus zwischen „kritischer narkotischer Konzentration“ und Teilungskoeffizient zwischen Öl und Wasser.

Eine Anzahl von Tatsachen aber ließ sich mit der Meyer-Overton'schen Theorie nicht vereinbaren. So wurde z. B. von S. J. Meltzer\*) gezeigt, daß Magnesiumsalze, die unlöslich sind in Lipoiden, bei subkutaner und intravenöser Injektion eine stark narkotische Wirkung haben. Die gleiche Eigenschaft kommt nach Höber\*) und E. Wiechmann auch den Kobalt-, Nickel- und Mangansalzen, nach Starckenstein\*<sup>5</sup>) den Ferrosalzen zu. G. Mansfeld\*) und Bosányi wiesen dann nach, daß während tiefster Magnesiumnarkose auch der Mg-Gehalt des Hirns der Norm gegenüber völlig unverändert ist. Weder in den Lipoiden noch in der lipoidfreien Hirnsubstanz war eine Vermehrung von Mg nachzuweisen. Die durch diese Salze bewirkte Narkose ist nach Höber von der echten Narkose völlig verschieden. Während bei letzterer der Angriffspunkt jedes Protoplasma ist, betrifft die Magnesium-, Kobalt- usw. Narkose nur den Skelettmuskel, Herz, Darm und Magen.

Bestünde die Meyer-Overton'sche Theorie zu Recht, so müßten der Teilungsquotient eines Narkotikums zwischen Öl und Wasser, sowie die narkotische Wirkung sich gleichsinnig mit der Temperatur ändern. Das ist aber nach Bierich\*) und nach Unger\*<sup>2</sup>) nicht der Fall. — Weiter ergab sich, daß die Lipoidlöslichkeit der Narkotika gewissermaßen nur eine Zufallerscheinung ist, die parallel geht mit anderen physiko-chemischen Eigenschaften. So geht nach J. Traube und F. Czapek\*<sup>2</sup>) auch die Herabsetzung der Oberflächenspannung parallel mit dem Narkotisierungsvermögen für tierische Organismen und findet nach Traube\*) und Rosenstein seine Parallele sowohl in der Narkose wie in dem Erregungsstadium bei Keimungs- und Wachstumsvorgängen der Pflanzen (vgl. auch J. Traube\*<sup>3</sup>). Traube legt neuerdings seiner Theorie der Narkose die Grenzflächenkräfte flüssig/flüssig zugrunde und sagt: Der Wirkungsmechanismus der Narkotika beruht auf der Hemmung von Vorgängen an den Zellwandungen dadurch, daß die Narkotika, entsprechend ihrer durch die Grenzflächenspannungen bedingten Haftintensität, andere für den normalen Ablauf wichtige Stoffe (z. B. Enzyme) aus der Grenzfläche verdrängen. Von Botanikern und Zoologen (Heilbrunn, Heilbronn) ist festgestellt, daß verdünnte Narkotika die

Viskosität von Protoplasma (insbesondere der äußeren Protoplasmaschicht (F. Weber\*)) herabsetzen, höhere Konzentrationen es jedoch koagulieren, und zwar reversibel bei Pflanzenzellen, irreversibel bei den untersuchten tierischen Zellen. Hierbei ist zu beachten, daß Protoplasma neben Proteinen Lipide enthält und daß durch letztere bei relativ geringer Temperaturerhöhung eine reversible Koagulation des Protoplasmas bedingt wird. — Noch weniger Beziehungen zur Fettlöslichkeit haben die Beobachtungen von Batelli und Stern; danach besteht ein Parallelismus zwischen der Ausflockung gewisser Eiweißkörper, der Hemmung von Oxydationen in Geweben und dem Narkotisationsvermögen der Narkotika. — O. Warburg und Wiesel zeigten, daß Narkotika die Gärkraft von Hefepreßsaft ebenso hemmen wie die der Hefezellen. — Ohne auf die hypothetischen Erklärungen für diese Vorgänge einzugehen, ergibt sich doch daraus, daß die Lipidlöslichkeit nicht die physiko-chemischen Vorbedingungen für die Narkose schafft.

Experimentell werden wir ein Organ als narkotisiert bezeichnen, wenn seine Erregbarkeit vorübergehend aufgehoben oder wesentlich vermindert ist. Schicken wir in einen Muskel einen elektrischen Stromstoß, so kontrahiert er sich. Verbinden wir zwei Punkte eines Muskels mit einem sehr schnell reagierenden Galvanometer, z. B. einem Saitengalvanometer, und reizen den Muskel, so erfolgt ein kurzer Ausschlag; wir bezeichnen das als Aktionsstrom. Dieser ist keineswegs an die Kontraktion des Muskels gebunden; wir können auch an einem Nerven auf gleiche Weise einen elektrischen Impuls erzeugen; ein Nerv kontrahiert sich nicht. Der Ausschlag des Galvanometers ist das einzige Zeichen, daß der Nerv erregt ist. Alle diese Erscheinungen hören vorübergehend auf, sobald das betreffende Organ narkotisiert ist.

Wenn wir nun sehen, daß die normale Erregbarkeit sich als die Folge eines elektrolytischen Vorganges dokumentiert, bei dem eine vorübergehende Änderung im Quellungszustand auftritt, wenn wir sehen, daß durch Salze der Quellungszustand der Nerven- und Muskelkolloide sich ändert und die Erregung entsprechend beeinflußt wird, so werden wir an eine Beziehung zwischen Quellungszustand und Erregbarkeit gemahnt. Wenn wir schließlich finden, daß durch Narkotika die Einwirkung von Salzen auf die Quellungsfähigkeit der Zellkolloide gehemmt wird, so ist damit der Zirkel in der Beweisführung geschlossen.

Die Beziehung zwischen Erregbarkeit und Kolloidquellung haben wir in Kap. XVII und XXI dargelegt, die folgenden Zeilen sollen erweisen, daß Narkotika die Änderungen im Quellungszustand aufheben. R. Hoerber\*<sup>1)</sup> konnte zeigen, daß der Achsenzylinder von Nervenfasern unter der Einwirkung von Neutralsalzen teils quillt, teils schrumpft; dies ist sehr schön bei der Färbung mit Methylenblau zu erkennen. Der Vorgang ist reversibel. Eine Quellung kommt nun nicht zustande, wenn gleichzeitig eine Äthyl-Urethan-Narkose erfolgt. Die Narkose ist hier durch das gefärbte Präparat zu demon-

strieren (vgl. S. 405). Ramon y Cajal wies allerdings Veränderungen an der Nervenfasern von morphinisierten Hunden nach, die als eine Entquellung zu deuten sind. — A. R. Moore\*) und H. E. Roaf fanden, daß Lipoidsuspensionen durch kleine Mengen von Chloroform, Alkohol, Äther usw. gefällt, statt gelöst werden. Analoges fanden R. Goldschmidt\*) und E. Přibram für Chloralhydrat und Urethan an Lezithinsuspensionen.

Wie schon erwähnt, erzeugen Magnesium- und andere Metallsalze (vgl. S. 437) Narkose. Nun möchte ich darauf aufmerksam machen, daß nach O. Porres\*) und E. Neubauer  $MgSO_4$  und  $MgCl_2$  bei  $\frac{n}{100}$  im Gegensatz zu anderen

Elektrolyten eine ganz schmale Fällungszone für Lezithinsuspensionen haben, womit diese narkotische Wirkung möglicherweise in Zusammenhang steht<sup>1)</sup>.

Durch Kalziumsalze wird die Metallsalz-Narkose aufgehoben. — Die Kationen-Narkose hat ihren Angriffspunkt an der Verbindung zwischen Nerv und Muskel oder Nerv und Ganglienzelle; sie ist eher in Analogie zur Wirkung von Curare zu setzen und nicht mit der eines echten Narkotikums, das stets das Zentralnervensystem, das Gehirn, beeinflusst.

Auf Grund aller dieser Beobachtungen neigen viele heute mit Hoeber der Ansicht zu, daß für die Narkose eine Veränderung der Zellplasmagrenzschicht wesentlich ist, welche die normale Permeabilität derselben für Elektrolyte reversibel stört. — Die Störung kann sowohl in einer zu starken Dichtung, wie auch in einer zu großen Auflockerung bestehen.

Einen interessanten Beleg dafür erbrachten R. Hoeber\*<sup>11)</sup> und sein Schüler A. Joel\*), indem sie die elektrische Leitfähigkeit von Blutkörperchen unter dem Einfluß der Narkotika bestimmten. Wenn schließlich Blutkörperchen auch keine Nervenzellen sind, so bestehen doch gewisse Ähnlichkeiten, die eine Übertragung der bei Blutkörperchen gemachten Beobachtungen auf Nervenzellen rechtfertigen. R. Hoeber\*<sup>14)</sup> fand nun, daß niedere Narkotikumkonzentrationen den Austritt von Elektrolyten aus der Zelle hemmen, große sie steigern. Kleine Narkotikumkonzentrationen bewirken also gerade das Gegenteil von dem, was große Konzentrationen bewirken. Es steht das in Analogie zu entsprechenden Leitfähigkeitsbestimmungen von Osterhout\*<sup>5)</sup> an Pflanzenzellen, sowie zu Beobachtungen von Sv. Arrhenius und Bubanovic sowie J. Traube, wonach niedere Konzentrationen mancher Hämolytika die Hämolyse hemmen.

Die Wirkung der Narkotika auf die Durchlässigkeit für Elektrolyte ist nach R. Hoeber reversibel, sie kann durch Auswaschen wieder rückgängig gemacht werden, sofern die Menge des zugesetzten Narkotikums keine zu hohe ist.

Nach Auffassung der Verwornschen Schule sind in der Narkose die Oxydationsprozesse in der Zelle aufgehoben, eine Erscheinung, die durch

<sup>1)</sup> Auch niedere Tiere werden durch Magnesiumsalze narkotisiert. Diese dienen deshalb den Zoologen zum Fixieren in natürlicher Stellung, da der Mg-Narkose keine Erregung vorausgeht.

zahlreiche Experimente von Winterstein und seinen Mitarbeitern gestützt wird. In dieser Hinsicht muß besonders hervorgehoben werden, daß die Löslichkeit von Sauerstoff und Kohlensäure in Lipoiden eine weit größere ist als in Wasser, und daß durch Narkotika die Aufnahmefähigkeit der Zellipoide für Sauerstoff herabgesetzt wird (G. Mansfeld\*). Die Annahme findet auch eine Stütze in den Untersuchungen von Otto Warburg\*<sup>2</sup>) und seinen Schülern. Nach ihm werden Narkotika von den festen Zellbestandteilen, welche die Atmung vermitteln (vgl. S. 357), adsorbiert und verändern deren Oberfläche, so daß die Oxydation gestört wird. Er konnte an Modellversuchen zeigen, daß die Oxydation von Oxalsäure und Aminosäuren durch Vermittlung von Blutkohle in analoger Weise und in enger Beziehung zur Stärke der Adsorbierbarkeit der Narkotika gehemmt wird, wie bei der Zellatmung.

Allgemein anerkannt wird die Annahme einer vorübergehenden Änderung in der kolloiden Struktur der Nervenfasern durch die Narkose. Wahrscheinlich erfolgt eine Abnahme (Dichtung) der Membranpermeabilität für Elektrolyte, wodurch die kapillarelektrischen Vorgänge, die mit der Erregung verknüpft sind, gestört werden. Vielleicht sind damit auch die normalen Oxydationsprozesse in der Zelle aufgehoben. Dieser Vorgang wird durch solche Stoffe bewirkt, welche in Lipoiden leicht, in Wasser nur wenig löslich sind. Über die Zusammenhänge wissen wir noch nichts. — Von der echten allgemeinen Narkose ist die Kationen-Narkose zu unterscheiden, welche ihre Angriffspunkte an der Verbindung zwischen Nerv und Muskel oder Nerv und Ganglienzelle hat.

Wir haben gesehen, daß die Narkose nur einen bestimmten Ausschnitt aus der Kurve darstellt, welche die Veränderungen im Quellungsgrad der Zellbestandteile bei verschiedenen Konzentrationen des Narkotikums charakterisiert. — Der Anfangsteil der Kurve mit niedriger Narkotikumkonzentration bedeutet den Erregungszustand vor der Narkose, der Endast mit hoher Narkotikumkonzentration den Tod.

Was hier über die Betäubung des ganzen Organismus gesagt ist, gilt auch mutatis mutandis für die einzelnen Organe, für die Anästhesie. Man kann mit allen möglichen Substanzen lokale Gefühllosigkeit erzeugen: mit sehr verdünnten Ätzmitteln (Säuren, Phenol), mit destilliertem Wasser, mit anisotonischen Salzlösungen, kurz mit allen Stoffen, welche die Quellung der Zellipoide verändern. Praktisch sind jedoch die meisten unbrauchbar, weil der erste Teil der Kurve, der Erregungszustand, der sich bei der Subkutaninjektion als Schmerz äußern kann, zu ausgedehnt ist. Bei anderen, weil der Ausschnitt der die Anästhesie bedeutet, und der zwischen dem „Erregungsast“ und der dauernden Schädigung liegt, zu klein ist. Bei wieder anderen, weil eine irreversible Veränderung der Zellkolloide, selbst in kleinsten Dosen, eintritt oder auch die anderen Zellkolloide zu sehr in Mitleidenschaft gezogen werden. Praktisch sind deshalb nur solche Anästhetika verwendbar, welche eine reversible Veränderung im Quellungsgrad möglichst nur der Nervenlipide erzeugen, wie Kokain, Anästhesin.

Es dürfte nicht schwer sein, auch die anderen Anästhesierungsmethoden, wie Kälte, Anämisierung, diesem Schema einzuordnen, doch stehen die höchst wünschenswerten experimentellen Unterlagen noch aus.

Bei Untersuchungen über die chronische Alkoholwirkung scheint mir die Kolloidforschung zu neuen Fragestellungen berufen. Wenn auch die Hauptmenge des genossenen Alkohols von den Lipoiden an sich gerissen wird, so dürfen wir doch den Anteil, welcher auf die eiweißartigen Kolloide entfällt, nicht außer acht lassen. Zunächst können wir nur vermuten, daß er entquellend wirkt. Inwieweit die degenerativen Veränderungen der Zelle, Arteriosklerose usw. zu dieser Seite der Alkoholwirkung in Beziehung zu bringen sind, mag der künftigen Forschung vorbehalten bleiben.

### Desinfektion<sup>1)</sup>.

Wir bezeichnen unter Desinfektion die Unschädlichmachung oder Abtötung von gefährlichen Keimen außerhalb oder im Organismus. — Stoffe, welche dem höheren Organismus nicht oder nur wenig nachteilig sind, hingegen die Keime, welche auf Nahrungsmitteln wachsen, vernichten, nennt man Konservierungsmittel.

Der Einfachheit halber betrachten wir zunächst nur die äußere Desinfektion, und zwar die durch chemische Mittel. — Der Vorgang der Desinfektion wird sich derart abspielen, daß zunächst eine Verteilung des Desinfiziens zwischen Mikroorganismus und Milieu erfolgt. Diese Verteilung kann in Form einer chemischen Bindung, als Adsorption oder nach dem Henryschen Gesetz vor sich gehen. In den beiden ersten Fällen ist es denkbar, daß bereits Spuren eines Giftes schädigen, während dies bei der Henryschen Verteilung dann möglich wäre, wenn der Stoff im Bazillus außerordentlich viel leichter löslich ist als in seinem Milieu. Wie schon aus der leichten Färbbarkeit hervorgeht, macht sich bei Bakterien die Oberflächenanziehung in besonderem Grade geltend. Und in der Tat unterscheiden sich Färbung und Desinfektion nur dadurch, daß der adsorbierte Stoff im letzteren Fall noch eine besondere Giftwirkung auf den Mikroorganismus ausübt.

Betrachten wir den Mikroorganismus zunächst als ein kleines Körperchen ohne irgendwelche chemischen Eigenschaften und bringen nun zu einer solchen hypothetischen Bakterienemulsion eine gelöste oberflächenaktive Substanz, so wird diese das Bestreben haben, sich an der Oberfläche der Bakterien zu konzentrieren, und zwar mehr oder minder stark, je nach der Natur der gelösten Substanz, d. h. je stärker der betreffende Stoff die Grenzflächenspannung des Wassers gegen die Bakterien vermindert<sup>2)</sup>.

---

<sup>1)</sup> Vgl. auch Bechhold und Schlossberger im Handb. d. praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie von H. Thoms.

<sup>2)</sup> Dieser Gedankengang wurde zum erstenmal von H. Bechhold auf dem „Intern. Kongreß f. angew. Chemie“ in London (Mai—Juni 1909), vgl. Koll.-Zeitschr., 5, 22 (1909), entwickelt und begründet.



H. Freundlich\*<sup>1)</sup> erwähnt unter den Stoffen, welche schwach adsorbiert werden: Salze (besonders der unedleren Metalle), stark dissoziierte Stoffe (also stärkere Säuren und Basen), Anhäufung von OH-Gruppen (Zucker), die Sulfogruppe. — In der Tat gibt es unter den anorganischen Säuren und Basen, sowie den Salzen unedler Metalle nur wenige Desinfektionsmittel. Wir müssen selbstverständlich solche Konzentrationen ausnehmen, die eine Zerstörung der organischen Substanz zur Folge haben, also konzentriertere Säuren und Laugen.

Hingegen ist das normale Milieu der meisten Mikroorganismen eine verdünnte Lösung von Alkalien oder Säuren. Während die meisten pathogenen Mikroorganismen eine mehr alkalische Nährflüssigkeit bevorzugen, entsprechend dem Mangel an H-Ionen des tierischen Organismus, sind wieder andere Bakterien und Pilze, beispielsweise die Milchsäurebakterien, auf einen sauren Nährboden angewiesen oder bevorzugen ihn, wie z. B. die Schimmelpilze, die man besonders auf sauren Früchten vegetieren sieht. Daraus geht schon hervor, daß, wenn Säuren oder Alkalien auf einen Mikroorganismus schädigend wirken, die spezifischen Lebensbedingungen des betreffenden Mikroorganismus dadurch geschädigt werden, man also nicht von einer allgemeinen schädigenden Wirkung von H- oder OH-Ionen sprechen kann.

Viele Schwermetallsalze (z. B. Silber-, Quecksilber-, Kupfersalze) gehören zu den Desinfektionsmitteln. Ihre starke Adsorbierbarkeit, in der das Sublimat alle anderen übertrifft, wurde von P. Morawitz\*) nachgewiesen. — Die Adsorbierbarkeit ist nur die Vorbedingung zur Ausübung der spezifischen Giftwirkung. Bei den Schwermetallsalzen nimmt man an, daß diese auf der Bildung von Eiweißverbindungen beruhe.

Schließlich sind unter den anorganischen Salzen noch Stoffe von spezifischer Wirkung bekannt, beispielsweise die Fluorverbindungen, Thalliumkarbonat, die schwefligsauren Salze, Borsäure u. a. Unter den Zuckerarten oder Verwandten (wie z. B. Glyzerin) kennen wir in der Tat keine Desinfizientia. — Daß die Einführung der Sulfogruppe in ein Desinfizient dessen Wirkung bedeutend herabsetzt, haben H. Bechhold\*) und P. Ehrlich sowie H. Bechhold\*<sup>1)</sup> an einer großen Zahl von aromatischen Verbindungen gezeigt.

Die Adsorption in Wasser begünstigen nach H. Freundlich\*<sup>1)</sup> die Phenylgruppe, sowie deren Halogenverbindungen. Der genannte Forscher führt als Beispiel o-Chlorbenzoesäure ( $\lambda = 154$ ) > Benzoesäure ( $\lambda = 140$ ) an. — In der Tat gehören die Substanzen mit Phenylgruppen zu unseren gebräuchlichsten Desinfektionsmitteln; ich erinnere an Karbolsäure<sup>1)</sup>, Kresol,

<sup>1)</sup> Wenn auf S. 455 gezeigt wird, daß die Verteilung von Phenol zwischen Bakterienleibern und Milieu wie zwischen zwei Lösungsmitteln erfolgt, so widerspricht das dem hier Gesagten keineswegs. Denn mit der Adsorption ist noch kein desinfizierender Erfolg erzielt; dieser tritt erst dann ein, wenn das Desinfizient in den Mikroorganismus eindringt; dieser letztere Anteil kann sehr wohl der Henryschen Verteilung entsprechen.

Naphthol, Anilinwasser u. a. H. Bechhold\*) und P. Ehrlich haben durch Häufung von Phenylgruppen (Derivate von Dioxydiphenylmethan und o-Biphenol) Stoffe von größter Desinfektionswirkung erzielt, und gerade die Einführung von Halogen hat diese Wirkung sehr verstärkt. Die Arbeit von H. Bechhold\*<sup>9)</sup>, der in den Halogenderivaten des Naphthols und Bikresols Desinfektionsmittel von höchster Wirksamkeit fand und in die Praxis einführte, bestätigt des weiteren diese Annahme.

Falls unsere Annahme richtig ist, daß nämlich die Adsorption bei der Desinfektion eine hervorragende Rolle spielt, dann muß derselbe Stoff in wäßriger Lösung ein weit besseres Desinfiziens sein, als gelöst in Alkohol oder Azeton<sup>1)</sup>. Soweit hierüber Versuche vorliegen, bestätigen sie diese Annahme. Nach Rob. Koch wurden Milzbrandsporen von 5% Karbolsäure in Öl bei 100tägiger Einwirkung nicht, von 5% Karbolsäure in Alkohol nach 70tägiger Einwirkung nicht, von 5% wässriger Karbolsäure jedoch in 48 Stunden vernichtet. Milzbrandbazillen wurden durch 5% Karbolsäure in Öl in 2 Tagen nicht abgeschwächt, während 1% wässrige Lösung schon in 2 Minuten abtötete. Hierzu kommt noch, daß nach Reichel\*) die Verteilung von Phenol zwischen Eiweiß und Öl (verglichen mit Wasser) zugunsten des Öls liegt.

Nach Paul und Krönigs sowie nach Scheurlen und K. Spiros Versuchen wirkt das Phenol als Molekel desinfizierend und nicht als Ion, so hat z. B. Phenolnatrium, das ja stark dissoziiert ist, eine weit geringere Wirkung als Phenol. Nun ist Phenol in Alkohol noch weniger dissoziiert als in Wasser, müßte also, wenn hier nur die Frage der Dissoziation eine Rolle spielte, in alkoholischer Lösung stärker desinfizierend wirken als in wässriger. — Wie uns jedoch nachstehende Daten lehren, die der Paul und Krönigschen Arbeit entnommen sind, ist gerade das Umgekehrte der Fall. — Es handelt sich um Milzbrandsporen, die nach der Granatmethode mit dem Desinfiziens behandelt wurden und von denen dann, in Agar gezüchtet, die erhaltenen Keime gezählt wurden:

	Zahl der Kolonien
4% Karbol in Wasser . . . . .	1505
4% „ „ Alkohol . . . . .	∞

Wir sehen also, welche hervorragende Rolle auch hier die größere Adsorbierbarkeit aus Wasser und die günstigere Löslichkeit für die Desinfektionswirkung spielen.

Noch weniger wasserlöslich als Phenol ist Kresol, das ersteres in seiner Desinfektionsskraft weit übertrifft. Seine Wasserlöslichkeit ist so gering, daß man es durch Seifen u. dgl. in Lösung bringen muß. Echte Lösungen sind

<sup>1)</sup> Bei der Hände- und Hautdesinfektion werden heute fast ausschließlich Alkohol und alkoholische Lösungen benutzt, doch spielen hierbei ganz andere Faktoren eine Rolle (bessere Benetzbarkeit der fettigen Epidermis, entquellende Wirkung von Alkohol, tieferes Eindringen in die kapillaren Räume der Haut) (Bechhold\*<sup>22)</sup>).

dies jedoch nicht, sondern sie erweisen sich im Dunkelfeld als Emulsionen (W. Frei\*) und Margadant). Es scheint mir nun noch eine offene Frage, ob die Einwirkung auf die Bakterien in der Weise erfolgt, daß die einzelnen Kresolseifentröpfchen die Bakterien umhüllen und so eine höchst konzentrierte Desinfektionsschicht um sie bilden. Eine andere Möglichkeit wäre noch die, daß die Bakterien der Umgebung gelöstes Kresol entziehen und in gleichem Maße wieder Kresol aus den Tröpfchen in das Wasser hineindiffundiert.

Eine Reihe von Desinfektionsmitteln wirken bereits in einer Verdünnung, in der die betreffenden Stoffe chemisch gar nicht mehr nachzuweisen sind. Nach R. Koch tritt bei Milzbrandbazillen durch Sublimat bereits in einer Verdünnung von 1:600000 Wachstumsbehinderung ein. Nach H. Bechhold\*) und P. Ehrlich bewirkt Tetrachlor-o-Biphenol bei Diphtheriebazillen eine Entwicklungshemmung in einer Verdünnung 1:400000 bis 1:640000, nach H. Bechhold\*<sup>9)</sup> hemmt Tribrom- $\beta$ -Naphthol Staphylokokken in ihrer Entwicklung bei einer Verdünnung 1:250000. Ein Einfluß solcher Substanzspuren wird verständlich, wenn wir uns den Verlauf der Adsorptionskurven (s. S. 22) vergegenwärtigen, wonach die Verteilung zwischen Adsorbens und Lösungsmittel derart erfolgt, daß bei den geringsten Konzentrationen die gelöste Substanz fast vollkommen adsorbiert wird, während bei höheren Konzentrationen die Verteilung sich der Henryschen Verteilung (wie zwischen zwei Lösungsmitteln) nähert.

Man könnte noch einwenden, daß dieselbe Bedingung auch bei einer rein chemischen Bindung erfüllt ist, und es ist der Nachweis erbracht, daß in manchen Fällen mit einer solchen zu rechnen ist. Für eine Adsorption sprechen jedoch die differenten Erscheinungen der Entwicklungshemmung und Abtötung.

Bei Wahl eines geeigneten Desinfektionsmittels unter bestimmtem  $p_H$  und genügender Konzentration, sowie bei hinreichend langer Einwirkung kann man erzielen, daß der Mikroorganismus vollkommen abgetötet wird, daß er unter keinen Umständen zu neuem Leben erwacht. In anderen Fällen jedoch braucht man das Desinfektionsmittel nur zu entfernen, es zu verdünnen oder die Keime in ein anderes Milieu zu bringen, so beginnen sie sich von neuem zu vermehren; man spricht dann von einer Entwicklungshemmung. In letzterem Fall müssen wir annehmen, daß die Reaktion zwischen Mikroorganismus und Desinfiziens reversibel ist. Bei der Abtötung kann der Prozeß irreversibel sein<sup>1)</sup>.

Würde das Desinfiziens eine feste chemische Verbindung mit dem

<sup>1)</sup> Ich könnte mir jedoch auch einen reversiblen Prozeß vorstellen, bei dem Abtötung erfolgt, wenn die Einwirkung des Desinfiziens lange genug dauert, um wichtige Lebensprozesse zu vernichten. Um einen ganz groben Vergleich zu geben: Wenn ein Mensch ertrinkt, so kann man das Wasser nicht als Gift bezeichnen, sondern es unterdrückt notwendige Lebensprozesse. Ein Mensch, der 5 Minuten unter Wasser war und nicht wieder belebt werden kann, hat nicht mehr Wasser an seinen Organismus gebunden, als einer, der nach 2 Minuten herausgezogen wurde und bei dem Wiederbelebungsversuche Erfolg hatten

Mikroorganismus eingehen, so könnten wir uns schwer vorstellen, wie der Keim, aus der Desinfektionslösung entfernt, von neuem sich zu vermehren beginnt. Dies wird aber sofort verständlich, wenn wir uns die Bindung zwischen Mikroorganismus und Desinfiziens als Adsorption vorstellen. In diesem Falle muß das Desinfiziens in das vollkommen indifferente Lösungsmittel übergehen, der Mikroorganismus wird wieder frei von Desinfiziens und kann sich weiter entwickeln.

Einige Beispiele mögen das Gesagte erläutern: Gewisse Desinfektionsversuche pflegte R. Koch in der Weise anzustellen, daß er Keime an Seidenfäden antrocknete, diese in eine bestimmte Desinfektionsflüssigkeit für eine bestimmte Zeit brachte und von hier aus in eine Nährbouillon oder in Gelatine; je nachdem sich hier Keime entwickelten oder nicht, mußte das Desinfiziens wirkungslos oder wirksam gewesen sein. So hatte R. Koch z. B. an Seidenfäden angetrocknete Milzbrandsporen 2 Tage in 5% Karbolsäure gelegt und gefunden, daß sie dann auf Gelatine nicht auskeimten. B. Riedel im Reichsgesundheitsamt fand dann, daß 5% Karbolsäure auch nach 14tägiger Einwirkung das Auskeimen von Milzbrandsporen nicht verhindert, wenn die Seidenfäden vorher in Wasser abgespült werden und dann, in flüssige Gelatine gebracht, durch anhaltendes Hin- und Herneigen des Glases die Seidenfäden mit der Gelatine innig durchmischt werden.

Nach R. Koch genügt schon einmaliges Benetzen von Milzbrandsporen mit einer Sublimatlösung 1:5000, um eine Vernichtung zu bewirken, nach J. Geppert\*) wurde bei der gleichen Konzentration und 4 Sekunden langer Einwirkung einmal Abtötung erreicht, einmal nicht. — Unter den zahllosen Versuchen, die in dieser Richtung angestellt wurden, seien noch der Methode wegen die von Eisenberg\*) und Okolska erwähnt. Sie mischten mit einer stets gleichen Menge des Desinfiziens eine stets gleiche Menge von Bakterien. Das eine Mal aber setzten sie die gesamte Bakterienmenge auf einmal, in einem anderen Versuch in Fraktionen zu. Ist der Vorgang reversibel, dann müssen beide Versuche gleich ausfallen; ist er irreversibel, dann muß bei einer geeigneten Grenzkonzentration in dem fraktionierten Versuch die Desinfektionswirkung schlechter ausfallen. — Wie auch aus anderen Überlegungen zu erwarten, erwies sich die Phenolwirkung als reversibel, die des  $\text{KMnO}_4$  und  $\text{HgCl}_2$  als teilweise irreversibel (hierbei dürfte die Zeit der Einwirkung eine wesentliche Rolle spielen).

Es sind in der Folge Versuche gemacht worden, die hier entwickelten Betrachtungen auch quantitativ zu prüfen, und die Ergebnisse bestätigen in verschiedenen Fällen die Annahme. Eine scharfe Übereinstimmung von Beobachtung und Berechnung darf man nicht erwarten, denn für die Desinfektionswirkung ist ja nicht nur die Adsorbierbarkeit maßgebend, sondern vor allem die Einwirkung des Desinfiziens auf den Mikroorganismus (Lipoidlöslichkeit, Veränderung des Protoplasmas usw.).

Die Prüfung der Adsorptionsgleichung erfolgte auf zweierlei Art; ich will die eine als die chemische, die andere als die biologische Methode bezeichnen.

Die chemische Methode betrachtet den Mikroorganismus als eine leblose Suspension. Es werden Aufschwemmungen des Mikroorganismus in verschiedenen bekannten Konzentrationen des Desinfiziens geschüttelt, und nach der Entfernung der Aufschwemmung wird die in der Flüssigkeit verbliebene Menge des Desinfektionsmittels auf chemischem Wege bestimmt. Daraus ergibt sich, wieviel der Mikroorganismus in verschiedenen Konzentrationen aufgenommen hat. Es ist also dieselbe Methodik, welche bei chemischen Adsorptionsversuchen üblich ist. — Es läßt sich dagegen einwenden, daß nur die vom Mikroorganismus aufgenommene Menge Desinfiziens geprüft wird, nicht aber der Erfolg, den die Adsorptionswirkung hat, nämlich der desinfektorische Effekt. Aus einer konzentrierteren Lösung wird z. B. viel mehr Desinfiziens aufgenommen werden, als zur Abtötung bzw. Entwicklungshemmung erforderlich ist.

Die chemische Methode wandten R. O. Herzog\*) und Betzel unter Benutzung von Hefe als Mikroorganismus an. Für Chloroform und Silbernitrat ergab sich eine Adsorptionskurve, für Formaldehyd eine chemische Bindung. — Die Ergebnisse sind insofern sehr interessant, als Chloroform offenbar durch seine Lipoidlöslichkeit wirkt; ob bei Silbernitrat nur die Eiweißfällung das Maßgebende ist, ist fraglich. Besonders auffallend ist das Resultat für Formaldehyd, dessen starke Entwicklungshemmung bekannt ist, während seine abtötende Wirkung weit zurücksteht. Ziemlich kompliziert liegen die Verhältnisse bei Phenol. Bei wässriger Phenollösung findet nämlich nach Reichel\*) eine Henrysche Verteilung, wie zwischen zwei Lösungsmitteln statt; dies hat Reichel an der Verteilung von Phenol zwischen Wasser und Öl, Eiweiß, Cholesterin und Bakterienleibern gezeigt. Daraus erklärt sich, daß Phenol nur in relativ hohen Konzentrationen wirksam ist. Steigender NaCl-Gehalt verschiebt das Teilungsverhältnis zugunsten der nicht wässrigen Phase. Der desinfektorische Effekt beruht nach Reichel darauf, daß Phenol eine Entquellung der Eiweißphase bewirkt, die durch NaCl verstärkt wird. — Damit kämen die von K. Spiro\*) und J. Bruns entwickelten Anschauungen in etwas modifizierter Form wieder zur Geltung.

R. O. Herzog\*) und Betzel hingegen fanden bei der Behandlung von Hefe mit einer Phenollösung, die schwächer als 1%ig ist, eine Adsorptionskurve. — Diese widersprechenden Ergebnisse finden vielleicht darin eine Erklärung, daß die Bakterienzelle das Phenol zwar zunächst an der Oberfläche adsorbiert, es dann aber in das Innere gewissermaßen aufsaugt, bis der Bakterienleib damit erfüllt ist. Ich schließe dies aus den Versuchen von E. Küster\*) und Rothaub. Mit dem Tode der Bakterien wird nach den genannten Forschern ein Teil des Phenols wieder freigegeben.

Die biologische Methode berücksichtigt die Geschwindigkeit des Absterbens (gemessen an der Zahl der überlebenden Bakterien) in bekannten Konzentrationen des Desinfiziens und in bekannten Zeiten der Einwirkung. — Hier wird nicht, wie bei der chemischen Methode, die Konzentrationsänderung

durch den adsorbierenden Mikroorganismus, sondern nur die Schädigung des letzteren berücksichtigt; die Methode nimmt an, daß „die Geschwindigkeit, mit der die Lösung eines Stoffs desinfizierend wirkt, proportional der aus dieser Lösung adsorbierten Menge ist“ (Morawitz\*). Auch gegen diese Methode läßt sich ein Einwand erheben. Die Mikroorganismen sind nicht ein einheitliches Gemenge von gleicher Lebensfähigkeit, sondern eine Mischung verschiedener Wachstumsstadien von verschiedener Widerstandskraft. Es wäre also denkbar, daß uns die erhaltenen Kurven nicht den Gang der Adsorption in den verschiedenen Konzentrationen, sondern die Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Wachstumsstadien zum Ausdruck bringen.

Ich mache diesen Einwand, um zu zeigen, welche Schwierigkeiten eine experimentelle Prüfung bietet.

Zu der biologischen Methode sind auch die Versuche zu zählen, in denen aus der Veränderung der Bakterienmenge bei gleicher Zeit und wechselnder bekannter Konzentration des Desinfiziens ein Einblick in den Mechanismus der Desinfektion gewonnen wird (Eisenberg\*) und Okolska).

Auf Grund der biologischen Methode halten Paul\*), Birstein und Reuß das Absterben von angetrockneten Staphylokokken in Sauerstoff bzw. Sauerstoff-Stickstoffgemischen als bedingt durch eine Adsorption von Sauerstoff seitens der Kokken.

Ferner fand P. Morawitz<sup>1)</sup> (l. cit.) aus den Zahlen, die sich nach Paul und Krönig bei der Abtötung von Milzbrandsporen durch Sublimat ergaben, eine gute Anpassung an die Adsorptionsgleichung.

Die quantitativen Prüfungen lehren uns somit, daß die Verteilung des Desinfiziens zwischen Mikroorganismus und Lösung formell sowohl als chemische Bindung (Formaldehyd) als Adsorption (Chloroform, Silbernitrat) und Henrysche Verteilung (Phenol) erfolgen kann. Im Nachstehenden werden wir sehen, daß sicherlich auch Übergänge zwischen diesen Verteilungsarten existieren.

Wollte man nach dem Gesagten die Verteilung als das wesentlichste Moment bei der Desinfektion erkennen, so wäre das sicher ein Irrtum. Infolge der Adsorption wird der Keim von einer hochkonzentrierten Hülle des Desinfiziens umgeben und dessen Wirkungen weit eher erliegen, als bei den oft außerordentlich verdünnten Lösungen anzunehmen wäre; er wird das Desinfizien auch auf anderem Nährboden oder im infizierten Organismus festhalten und noch nachträglich seiner Schädigung unterliegen. — Die eigentliche Wirkung des Desinfiziens müssen wir aber wohl in einer Veränderung der lebenden Substanz suchen, mit der das Desinfizien eine Bindung eingeht, oder das sie sonst verändert, so daß deren Lebensfunktionen aufgehoben werden.

Es sind mir keine experimentellen Untersuchungen bekannt, aus denen hervorgeht, welcher Teil des Desinfiziens gebunden (fixiert), welcher

---

<sup>1)</sup> Auf diese Berechnung bezieht sich die Mitteilung von H. Freundlich, welche in dem Aufsatz von H. Bechhold\*<sup>11)</sup>, Desinfektion und Kolloidchemie, S. 23, erwähnt wird.

Teil adsorbiert wird, so wünschenswert solche Studien auch wären, da sie uns einen weit klareren Einblick in das Wesen der Desinfektion gestatten würden und auch für die Praxis von hoher Bedeutung wären. Zunächst müssen wir uns mit Analogieschlüssen begnügen, deren Übertragung auf das Desinfektionsprinzip aber zulässig sein dürfte. Die Mikroorganismen haben in chemischer Beziehung so viel Ähnlichkeit mit der Textilfaser, insbesondere mit der Wolle und Seide (ich erinnere an die große Ähnlichkeit in der Färbbarkeit), daß wir eine Arbeit von W. Schellens\*) hier verwenden dürfen. Er schüttelte 1 g der Faser mit 50 ccm einer Sublimatlösung mit einem Gehalt von 1% Hg und fand:

	fixiertes Hg	adsorbiertes <sup>1)</sup> Hg	der Lösung entzogenes Hg
aus Sublimat (mit 1% Hg):			
Fruchthaare von Eriodendron . . . . .	1,20%	3,91%	5,11%
Jute . . . . .	1,69%	3,08%	4,77%
Seide . . . . .	1,9 %	4,14%	6,04%
Wolle . . . . .	5,89%	12,36%	18,25%
aus Quecksilbercyanid (mit 1% Hg):			
Fruchthaare von Eriodendron . . . . .	Spur (unbestimmbar)	3,14%	3,14%
Jute . . . . .	do.	3,0 %	3,0 %
Seide . . . . .	do.	3,5 %	3,5 %
Wolle . . . . .	0,5%	4,55%	5,05%
aus Quecksilberazetat (mit 1% Hg):			
Fruchthaare von Eriodendron . . . . .	6,5%	8,0 %	14,5 %
Jute . . . . .	5,2%	6,8 %	12,0 %
Seide . . . . .	9,8%	7,7 %	17,5 %
Wolle . . . . .	12,3%	8,2 %	20,5 %

Diese Zahlen sind für uns in verschiedener Hinsicht interessant. Wir sehen, daß bei Sublimat von 3 Teilen Hg rund 2 Teile adsorbiert und nur rund 1 Teil fixiert werden. — Daß eine Substanz, welche nur adsorbiert, aber fast gar nicht fixiert wird, zwar stark entwicklungshemmend, aber schlecht abtötend wirken wird, ersehen wir aus den Zahlen über Quecksilbercyanid, das nach K. Spiro\*) und J. Bruns sowie Paul und Krönig in seiner Desinfektionswirkung hinter Sublimat weit zurücksteht.

Wir sehen aber ferner aus der Tabelle über Quecksilberazetat, welches stärker fixiert und stärker adsorbiert wird als  $\text{HgCl}_2$ , daß auch Fixierung und Adsorption nicht allein für eine kräftige Desinfektion genügen; das Desinfiziens muß auch in einer geeigneten Form geboten werden. Quecksilberazetat ist weniger ionisiert als  $\text{HgCl}_2$ , und da nach Paul und Krönig sowie Scheurlen und Spiro das Hg-Ion für die Desinfektionswirkung verantwortlich ist, wirkt Quecksilberazetat weniger stark als Sublimat.

<sup>1)</sup> Die Adsorptionszahlen sind von mir aus den Schellensschen Zahlen berechnet.

Ein besonders überzeugender Beweis für die spezifisch chemische Einwirkung der Desinfektionsmittel auf die lebende Substanz scheint mir in folgendem zu liegen: Es ist bekannt, wie verschieden widerstandsfähig die verschiedenen Bakteriengruppen gegen Desinfektionsmittel sind. Während Milzbrandsporen, Tuberkelbazillen usw. eine enorme Resistenz aufweisen, unterliegen z. B. Choleravibrionen, Gonokokken, Streptokokken bereits geringen chemischen Eingriffen. Zwischen diese beiden Extreme lassen sich die anderen Bakterienarten rangieren: Typhus, *Bacterium coli*, Staphylokokken, Diphtheriebazillen usw.

Wäre lediglich die Stärke der Adsorption verantwortlich für die Desinfektionswirkung, so würden wir wohl begreifen, daß es Körper von verschiedener Desinfektionskraft gibt, wir würden z. B. verstehen, daß Kresol stärker wirkt als Naphthol, aber es müßte stets stärker wirken, sowohl auf *Bacterium coli*, wie auf Typhus, wie auch auf Streptokokken. Würden wir aber dem Fall begegnen, daß beim einen Mikroorganismus Lysol stärker wirkt, beim anderen aber Naphthol, so können wir das nicht mehr auf physikalische Gruppeneigenschaften zurückführen, unter die wir die Adsorptionswirkung rangieren, sondern wir müssen spezifisch chemischen Differenzen an den betreffenden Bakterien das verschiedene Verhalten zuschreiben, sei es, daß wir verschiedene Löslichkeit in der Bakterienhülle, oder Atomgruppierungen im Bakterienleib annehmen, die größere oder mindere Affinität zum Desinfiziens haben; bei beiden Annahmen ist das ursächliche Moment die chemische Verschiedenheit des Mikroorganismus. — Und diese Fälle gibt es in der Tat, wie H. Bechhold\*<sup>1)</sup> gezeigt hat. Er wies nach, daß z. B. die Minimalabtötung in 24 Stunden

	Diphtheriebazillen	<i>Bacterium coli</i>
für Lysol (auf den Kresolgehalt bezogen) . . . . .	1:20000	1:800
„ $\beta$ -Naphthol . . . . .	1:10000	1:8000 ist.

Gegen Diphtheriebazillen wirkt somit Lysol doppelt so stark wie  $\beta$ -Naphthol, gegen *Bacterium coli* aber hat es nur den zehnten Teil der Wirkung des letzteren. Er zeigte ferner, daß ein Gemisch von Tri- und Tetrabrom- $\beta$ -Naphthol in 1% Lösung Staphylokokken binnen 2—3 Minuten abtötet, während Lysolverdünnung mit einem Gehalt von 1% Kresol dazu mehr als 10 Minuten braucht. Umgekehrt vermag eine 5% Lysolverdünnung mit einem Gehalt von 2,5% Kresol binnen 4½ Stunden Tuberkelbazillen abzutöten, während eine Lösung von Tri- und Tetrabrom- $\beta$ -Naphthol von entsprechendem Gehalt selbst nach 24stündiger Einwirkung noch keinen Einfluß hat. Wir sehen also, daß gegenüber Staphylokokken Tri- und Tetrabrom- $\beta$ -Naphthol dem Kresol überlegen ist, gegenüber Tuberkelbazillen jedoch Kresol die stärkere Wirkung hat. H. Bechhold\*<sup>9, 16, 17)</sup> hat die Naphthole mit 1, 2, 3 usf. Brom- und Chloratomen in ihrer Wirkung gegen verschiedene Bakterien untersucht und gefunden, daß mit dem Eintritt von Halogenen



die Wirkung gegen verschiedene Bakterien teils steigt, teils fällt, daß gewisse Optima erreicht werden können (vgl. Abb. 86). So liegt z. B. das Maximum der Wirkung gegen Staphylokokken bei Tri- und Tetrabrom- $\beta$ -Naphthol<sup>1)</sup>, für Paratyphus und Bact. coli bei Dibrom- $\beta$ -Naphthol usf. — Eisenberg\*<sup>2 u. 3)</sup> hat dann für eine große Zahl von Salzen, organischen Substanzen und Teer-

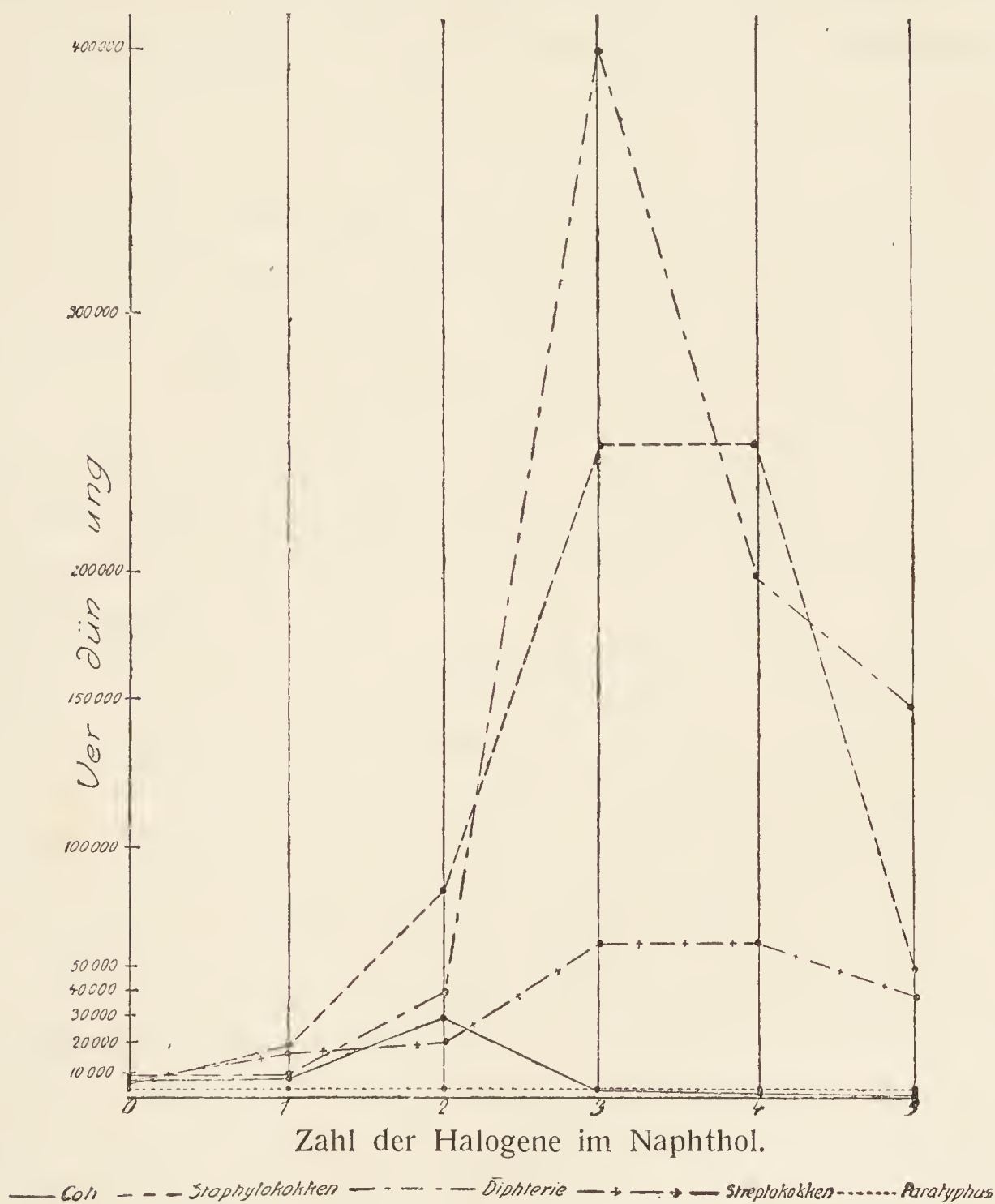


Abb. 86.

Desinfektionswirkung von Naphthol und seinen Bromverbindungen gegen verschiedene Bakterien und Koken.

farbstoffen halbspezifische Wirkungen festgestellt —. Er kommt zu dem Schluß, daß zwischen den Gram-positiven oder -negativen Eigenschaften der Bakterien (vgl. S. 507) und ihrer Abtötbarkeit durch Desinfizientien enge Beziehungen bestehen.

<sup>1)</sup> Tribromnaphthol wird unter dem Namen Providoform von der Providol-Gesellschaft (Berlin) vertrieben und hat sich klinisch gegen Eitererreger und Diphtheriebazillen bewährt.

Für die Methodik der Desinfektionsmittelprüfung ergibt sich daraus die schon 1909 erhobene Forderung Bechholds, daß es vollkommen unzureichend ist, ein Antiseptikum nur an einer Bakterienart zu erproben; es sind vielmehr eine Anzahl verschiedener Typen zur Untersuchung heranzuziehen.

Für die Wirkung eines Desinfiziens ist die Gegenwart dritter Substanzen nicht nebensächlich. Auf die Bedeutung des Lösungsmittels haben wir S. 452 bereits aufmerksam gemacht. Paul und Krönig sowie Scheurlen und Spiro gebührt das Verdienst, die Bedeutung der elektrolitischen Dissoziation für die Desinfektionswirkung klargelegt zu haben. Diese kann man durch gewisse Zusätze erhöhen oder erniedrigen. Durch Beifügung von NaCl wird die Ionisierung von  $\text{HgCl}_2$  vermindert, und da für die Desinfektion das Hg-Ion in Betracht kommt, so vermindert Kochsalzzusatz die Desinfektionskraft von Sublimat. — Umgekehrt aber wird die Desinfektionswirkung von Karbolsäure, Kresolen und anderen Phenolen durch Kochsalz ganz bedeutend erhöht. Da nun NaCl auf die elektrolitische Dissoziation von Phenolen keinen Einfluß hat, so müssen wir nach einer anderen Erklärung suchen. Auch hier können wir wieder Analogien aus der Färberei heranziehen. Beim Färben der Baumwollfaser wird in sehr vielen Fällen Kochsalz oder Natriumsulfat zugesetzt, um eine raschere und vollständigere Ausnutzung der Flotte zu erzielen. Am nächstliegenden ist es, eine Löslichkeitssverminderung des Farbstoffs durch den Salzzusatz anzunehmen (d. h. ihn kolloider zu machen) und daraus auf eine Begünstigung der Adsorption zu schließen. Dieser Gedankengang leitete auch Spiro\*) und Bruns bei ihren Untersuchungen. Sie fanden, daß Salze und andere Stoffe, die Phenol aus wässriger Lösung nicht auszusalzen vermögen, wie benzoesaures Natrium, Harnstoff, Glyzerin u. a., auch keinen verstärkenden Einfluß auf die Desinfektionskraft von Phenol besitzen. Brenzkatechin kann durch Ammonsulfat ausgefällt werden, durch Kochsalz nicht, ersteres verstärkt auch die Desinfektionswirkung von Brenzkatechin, letzteres nicht. Interessant ist auch, daß nach Paul und Krönig Salze in äquimolekularen Mengen einer 4% Karbollösung zugesetzt deren Wirkung in nachstehender Reihenfolge verstärken:  $\text{NaCl} > \text{KCl} > \text{NaBr} > \text{NaJ} > \text{NaNO}_3 > \text{C}_2\text{H}_3\text{ONa}$ . Die gleiche Reihenfolge gilt auch nach Spiro\*) und Bruns für die ausfällende Wirkung jener Salze auf Phenol; sie wird aber von den Sulfaten noch bedeutend übertroffen. — Die enge Beziehung jener Salzreihen zur Eiweißfällung und zu vielen biologischen Vorgängen (vgl. S. 93 und 340) ist in die Augen springend.

Ähnliche Beziehungen zwischen Verstärkung der Wirkung von Kresolseifenlösung durch Leicht- und Schwermetallsalze, sowie der durch sie bedingten Herabsetzung der Oberflächenspannung wurden von W. Frei\*) und Margadant festgestellt. — Weitere Beispiele solcher Kombinationen finden wir bei A. Krupski\*).

Wir können uns aber noch eine weitere Möglichkeit denken, wie Salze oder sonstige Substanzen durch ihre Gegenwart wirken. H. Bechhold\*<sup>2)</sup>

und J. Ziegler zeigten, daß sich die Durchlässigkeit von Gallerten durch gewisse Zusätze beeinflussen lasse; wir können demzufolge annehmen, daß auch die Durchlässigkeit der Bakterienplasmagrenzschicht für das Desinfizien durch dritte Substanzen verändert werden kann.

Diese Annahme wird bestätigt durch Versuche von Eisenberg\*) und Okolska, wonach Alkohol, Alkalien, Harnstoff und manche andere, die die Durchlässigkeit von Gallerten erhöhen, auch die Desinfektionskraft vieler Antiseptika steigern.

In der Praxis komplizieren sich die Verhältnisse ungemein. Handelt es sich nicht mehr um die Verteilung des Desinfizien zwischen Lösungsmittel und Mikroorganismus, sondern kommt z. B. noch organische Substanz hinzu (Sputum, Eiweiß, Jauche), so erhält man Gleichungen mit mehreren Unbekannten, die nur in einzelnen Fällen lösbar sind. Durch organische Substanz wird meist die Wirkung eines Desinfizien stark herabgesetzt; nur bei manchen Akridinfarbstoffen fand sich eine Verstärkung der Desinfektionswirkung bei gleichzeitiger Gegenwart von Kolloiden. Langer zeigte, daß der Grund dafür in einer Dispersitätsverminderung des Farbstoffes durch Serumzusatz liegt.

Es gibt zwar Stoffe, die so wenig giftig sind, daß ein Mensch oder Tier theoretisch die Dosis zur Desinfektion seines Körpers vertragen würde; so z. B. Tetrabrom-o-Kresol und Hexabromdioxydiphenylkarbinol, die nach H. Bechhold\*) und P. Ehrlich noch in einer Verdünnung von 1:200 000 die Entwicklung von Diphtheriebazillen in Bouillonkultur hindern. Im Organismus versagte die Wirkung jedoch vollkommen, trotzdem man dem Tierkörper ohne Schaden Dosen einverleiben konnte, von denen schon weniger als der hundertste Teil genügt haben würde, die Bakterien in vitro in der Weiterentwicklung zu hemmen bzw. binnen 24 Stunden abzutöten. Ähnlich liegen die Verhältnisse für Tetrachlor-o-Biphenol, das noch in 1:400 000 bis 1:640 000 eine Entwicklungshemmung auf Diphtheriebazillen ausübte. In einer Serumkultur wuchsen jedoch noch vereinzelt Kolonien bei 1:10 000. Man konnte nun im Zweifel sein, ob lediglich die günstigen Lebensbedingungen in dem dem lebenden Organismus entnommenen Serum dies Resultat zur Folge hatte, oder ob andere Gründe dafür maßgebend sind. Der Versuch entschied in letzterem Sinne. Durch Ultrafiltration wurde aus einer Lösung von Tetrachlor-o-Biphenol der an die Serumkolloide gebundene Anteil von dem frei disponiblen getrennt, und es zeigte sich, daß über 87,5% des Desinfizien von den Serumkolloiden verankert waren.

Überaus instruktiv sind auch die Verhältnisse bei dem so relativ einfachen Fall der Haut- bzw. Händedesinfektion. An der Hand adhären aus der Luft, von festen Gegenständen und aus verschmutztem Wasser Schmutzteilchen und Bakterien (H. Bechhold\*<sup>13</sup>). Beim Waschen mit Seife werden diese von der kolloiden, hydrolytisch abgespaltenen Fettsäure bzw. dem fett-

sauren Alkali umhüllt und haften nicht mehr an der Hand; sie können wie ein Abziehbild davon losgelöst werden. An sich sollte man glauben, daß mit dieser Händereinigung auch eine Verminderung der Keimzahl bzw. sogar eine Desinfektion verbunden sein sollte, zumal nach Untersuchungen früherer Forscher und neuerdings besonders von H. Reichenbach nachgewiesen wurde, daß den Seifen eine erhebliche keimtötende Wirkung zukommt; ja ich konnte sogar zeigen, daß zwischen Wasch- und Desinfektionswirkung von Seifen ein vollkommener Parallelismus besteht. Trotzdem gelingt es auf keine Weise, Hände in brauchbarer Zeit (10 Minuten) mit Seife zu desinfizieren, während man dies mit Alkohol und alkoholischen Lösungen sehr wohl kann. Der Grund liegt nach H. Bechhold\*<sup>22)</sup> darin, daß Alkohol mit seiner niedrigen dynamischen Oberflächenspannung sehr leicht in die kapillaren Räume der rauhen Haut, in deren Tiefen sich Bakterien aufhalten, eindringt, wässrige Lösungen hingegen nur sehr langsam. Man kann dies leicht an dem Unterschied der Steighöhe von Seifen- und alkoholischen Lösungen in Filterpapierstreifen erweisen. Wahrscheinlich spielt auch die Benetzbarkeit eine große Rolle, auf die Geppert\*<sup>2)</sup> z. B. die Waschwirkung, zurückführt. Geppert nimmt an, daß Seifenlösung besser benetzt als Öl, und dadurch das Öl von der Oberfläche verdrängt.

### **Die Methodik der Prüfung von Desinfektionsmitteln im Lichte der Kolloidforschung.**

Zur Prüfung von Desinfektionsmitteln pflegte man früher Bakterien an Seidenfäden oder Granaten anzutrocknen. Diese tauchte man in eine desinfizierende Lösung, und nachdem man letztere entfernt hatte, in Bouillon oder flüssigen Agar. War Abtötung erfolgt, so sollten sich keine Keime entwickeln. Aus der Zeitdauer, welche zur Abtötung erforderlich war, und aus der Konzentration der desinfizierenden Lösung gewann man dann ein Urteil über die Desinfektionswirkung.

Bei der Seidenfadenmethode liegt vom Gesichtspunkt des Kolloidchemikers ein schwerer Fehler in der Methodik vor. Wir wissen aus der Praxis, daß Seide ein sehr gutes Adsorbens ist. Für unseren Fall sind Untersuchungen von W. Schellens\*) über das Verhalten von Seide zu Sublimat von Interesse. Er schüttelte 1 g Seide mit 50 ccm 1%iger Sublimatlösung und bestimmte dann das Quecksilber sowohl in der zurückgebliebenen Flüssigkeit wie in der vielfach ausgewaschenen Seide. Er fand, daß die Seide 6,04% ihres Gewichts an metallischem Quecksilber aufgenommen und 1,9% fixiert hatte. — Wir sehen somit, daß Seide sehr bedeutende Mengen Sublimat festhält. Ähnliches fand W. Schellens für Eisenchlorid, Eisenazetat, diverse Quecksilbersalze, Bleinitrat usw. Wir müssen daraus schließen, daß Seide im allgemeinen ein ungeeigneter Keimträger bei Desinfektionsversuchen ist, da sie infolge Adsorption (dem „fixierten“ Quecksilber usw. dürfen wir wohl keine Wirkung zuschreiben) zu viel Desinfiziens festhält, der Keim somit gar nicht aus dem Desinfiziens heraus-

kommt, und wir stets nur über die Entwicklungshemmung, nicht aber über die Abtötung belehrt werden. Paul und Krönig haben als Keimträger Granaten gewählt die in der Tat das Desinfiziens durch Adsorption kaum festhalten. H. Bechhold\*) und P. Ehrlich sowie H. Bechhold\*<sup>9)</sup> sehen bei ihren Abtötungsversuchen von einem Bakterienträger ganz ab. Sie stellen sich Bakterienkulturen auf Agar her, übergießen diese mit der Desinfektionsflüssigkeit, waschen die Kultur nach Entfernung des Desinfiziens noch zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung (evtl. ganz schwach alkalisch) aus und übertragen dann die Kultur auf einen neuen Nährboden (Agar). Bei dieser Methode, bei der, wegen der Dicke der Kultur, sehr hohe Anforderungen an das Desinfiziens gestellt werden, wird somit überhaupt kein Keimträger auf den neuen Nährboden mit übertragen, sie vermeidet somit sehr vollkommen den oben erwähnten Fehler.

Die Versuche über die Desinfektionswirkung des Formaldehyds gaben deshalb so widersprechende Resultate, weil die hohe Adsorption der Seide durch Formaldehyd verkannt wurde, wie insbesondere Schumburg\*) nachwies.

Um die adsorptive Wirkung der Keime und des Keimträgers bei den Desinfektionsversuchen zu annullieren, und bei der Unmöglichkeit, dies durch Auswaschen zu erreichen, hat man versucht, durch chemische Mittel das Desinfiziens unschädlich zu machen. J. Geppert\*<sup>1)</sup> hat dies bei Sublimat durch Einwirkung von Schwefelammon erreicht; das Sublimat wird hierdurch in das ungiftige Schwefelquecksilber übergeführt. Bei Formaldehyd verwendet man Ammoniak, wodurch es in Hexamethylentetramin umgewandelt wird. Für Phenol und phenolähnliche Verbindungen gibt es kein einwandfreies chemisches Kupierungsmittel.

Ich halte das Prinzip der chemischen Entfernung des Desinfiziens vom kolloidchemischen Standpunkt in vielen Fällen für verfehlt. Der Gedanke, von dem Geppert und seine Nachfolger geleitet wurden, war offenbar der: Bringen wir einen Keim, der in einem Desinfiziens gelegen hatte, auf einen geeigneten Nährboden (künstlicher Nährboden oder Organismus), so entreißt der letztere dem Keim auch die letzten Spuren des anhaftenden Desinfiziens, er wird ausgewaschen, wie der kristallinische Niederschlag auf dem Filter vom Chemiker ausgewaschen wird. Somit wird das Resultat der Wirkung zur Geltung kommen nur für die Zeit, in der der Keim im Desinfiziens verweilte, und diese beschränkte Zeit suchen J. Geppert und seine Nachfolger durch chemische Vernichtung des Desinfiziens nachzuahmen. — In Wahrheit verläuft der Prozeß jedoch anders. Wenn der Keim aus dem Desinfiziens auf einen frischen Nährboden kommt, wird er nach den Gesetzen der Adsorption nur langsam und unvollständig das adsorbierte Desinfektionsmittel abgeben. Wir können den Vorgang mit dem „Nachbluten“ des gefärbten Gewebes vergleichen; besonders Baumwollstoffe, welche mit einem Farbstoff gefärbt sind, der nicht genügend chemisch von der Faser fixiert ist, geben noch tagelang beim Waschen mit

Wasser Farbe ab; der Färber sagt: „Er blutet nach.“ — Der Keim wird also durch reine Adsorptionswirkung noch lange Zeit Desinfiziens festhalten und davon geschädigt werden. Daß diese Annahme richtig ist, beweisen mir einige Versuchsergebnisse, die ich in der Literatur finde; es wird hier allerdings der Ausdruck gebraucht, die Keime sind „abgeschwächt“. Dieser Ausdruck scheint mir jedoch die Übertragung einer Vorstellung, die wir vom Menschen und den höheren Tieren hernehmen, auf Lebewesen, auf welche er nicht mehr paßt.

Nach J. Geppert selbst sind Milzbrandsporen durch die 15 Minuten lange Einwirkung von 0,1% Sublimat nicht abgetötet, sondern abgeschwächt. Sie vermögen sich nunmehr in einem Nährboden, der auch nur 1:2000000 Sublimat enthält, nicht mehr zu entwickeln, während normaler Milzbrand in demselben ganz gut gedeiht. Auf unsere Vorstellungsweise übertragen, heißt das: Die mit 1:1000 Sublimat vorbehandelten Milzbrandsporen adsorbieren so viel Sublimat, daß sie mit einem Nährboden, der 1:2000000 Sublimat enthält, im Adsorptionsgleichgewicht stehen.

„Wie bei der Übertragung auf künstlichen Nährboden,“ schreibt Heinz, „wirkt auch bei der Überimpfung auf das Tier das Sublimat nach, und genügen äußerst geringe Mengen, die durch das Antiseptikum geschwächten Keime an der Vermehrung bzw. der Infektion des Tieres zu hindern.“

„Auch bei den Milzbrandbazillen (Heinz) zeigt sich, wie bei den Milzbrandsporen, vor dem Abgetötetwerden ein Stadium der Abschwächung, in welchem die Bazillen in einem Nährboden von minimalem Gehalt an Desinfiziens nicht zu wachsen vermögen. So wuchsen Milzbrandbazillen, die in 1% Karbolsäure gelegen hatten (aber nicht abgetötet waren), nicht in einem Nährboden, der eine geringe Karbolmenge enthielt“, während frische Milzbrandbazillen üppig gediehen.

Ein sehr instruktives Beispiel finde ich bei Ottolenghi\*). Er schreibt: „Höchst interessant ist die Tatsache, daß manchmal die nämlichen Papierstreifen (O. hatte Löschpapierstreifen mit einer Emulsion von Milzbrandsporen getränkt, getrocknet und dann der Sublimatlösung ausgesetzt), wenn sie nach 24 Stunden Sublimatwirkung (zu 2,712%) in die Meerschweinchen inokuliert wurden und sodann 8 Tage nach der Operation den ganz gesunden Tieren entnommen und auf Nährboden übertragen wurden, einer gebührenden Behandlung mit H<sub>2</sub>S ausgesetzt, noch üppige Entwicklung von Milzbrandbazillen geben können.“ In gleichem Sinne sind die Ergebnisse von H. Reichenbach zu beurteilen<sup>1)</sup>. Nach der Behandlung von Milzbrandsporen mit Sublimat verloren sie zuerst ihre Wirksamkeit im Tierkörper, dann die Möglichkeit des Auswachsens in Bouillon (ohne Schwefelammonbehandlung) und erst nach sehr viel längerer Zeit wuchsen sie auch nach Schwefelammonbehandlung nicht mehr aus.

<sup>1)</sup> Laut brieflicher Mitteilung. Vgl. auch H. Reichenbach, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. 50, 455 u. 460—462 (1905).

Zweifellos werden sich bei eingehendem Studium der Literatur noch zahlreiche analoge Beispiele finden.

Sie beweisen, daß die chemische Entfernung des Desinfiziens bei Desinfektionsversuchen zu falschen Resultaten führt, daß sie eine geringere Wirkung des Desinfektionsmittels vortäuscht, als ihm wirklich zukommt, d. h. eine geringere Wirkung, als ihm in der Praxis unter natürlichen Verhältnissen zukommen würde. — Ich halte deshalb für die richtige Methode zur Entfernung des Desinfiziens das wiederholte Auswaschen der Keime mit einem indifferenten Lösungsmittel (Wasser, physiologische Kochsalzlösung, evtl. mit schwachem Sodagehalt). Was nach diesem Auswaschen durch Adsorptionswirkung vom Keim noch festgehalten wird, würde auch unter natürlichen Verhältnissen haften bleiben. Diesen Bedingungen wird die Bechhold-Ehrlichsche Abtötungsmethode (s. S. 463) gerecht.

Ähnliches gilt für die heute sehr verbreitete Methode nach Rideal Walker. Hier wird ein Tropfen der mit dem Desinfiziens behandelten Bakterienaufschwemmung in ca. 100 ccm Bouillon gegeben und festgestellt, ob sich die Keime entwickeln. Rideal Walker geht davon aus, daß dabei die Minimalkonzentration des Desinfiziens nochmals auf das ca. 2000fache verdünnt wird. Diese Überlegungen sind durchaus zutreffend. Bei seiner Methode wird jedoch stets mit der Wirkung von Phenol verglichen. Aus den S. 458 angeführten Gründen erscheint mir dieses Bezugssystem nicht zulässig, wenn es nicht an zahlreichen verschiedenen Bakterienarten geprüft wird.

Die bisher angeführten Einwände richten sich gegen die Prüfung von Desinfektionsmitteln gegen Keime, die direkt wieder in den Organismus gelangen können (Händedesinfektion, Wundantiseptika u. dgl.). Anders steht es mit Stoffen, die zur Stuhl-, Sputumdesinfektion oder ähnlichem dienen. Hier müssen wir damit rechnen, daß die desinfizierten Keime in ein Milieu gelangen, welches Schwefelwasserstoff, Ammoniak usw. enthält. — Die Prüfung eines Desinfiziens muß also stets mit Rücksicht auf den Zweck erfolgen und demgemäß von Fall zu Fall verschieden sein.

### **Therapie der Infektionskrankheiten.**

Gelangen pathogene Keime auf irgendeinem Weg in den Organismus, so siedeln sie sich an der Eintrittsstelle an oder werden von dem Lymphstrom mit weggeführt, und meist an den Gefäßwandzellen, dem Reticulo-Endothel der Drüsen (vgl. S. 318), welche das Organinnere von der Blutbahn schützend trennen, abgefangen. Im Blut sind nur bei wenigen Krankheiten (z. B. Malaria, Trypanosomen, Rückfallfieberspirochäten, Typhusbazillen, Fleckfieberevirus, ganz selten Streptokokken u. a.) die Erreger nachzuweisen. Der Kampf des Organismus mit dem pathogenen Mikroorganismus spiegelt sich im Verlauf der Krankheit, deren Ausgang davon abhängt, welcher der beiden Sieger bleibt.

Unter den Abwehrkräften des Organismus haben wir bereits eine größere Zahl in dem Kapitel XIII, „Immunitätsreaktionen“, kennengelernt. Bei

diesen Immunitätsvorgängen sind in erster Linie die Stoffe beteiligt, welche im Blut gelöst sind. Die Bildungsstätten dieser Stoffe, der Antikörper, müssen wir in die Gewebe, vornehmlich in das Reticulo-Endothel, verlegen. Nicht nur die beweglichen Phagozyten aus dem Blut- und Lymphstrom stürzen sich auf den Keim, auch die Zellen im Verband des reticulo-endothelialen Systems haben die Eigenschaft, Fremdkörper in sich aufzunehmen und unter Umständen zu verdauen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Immunkörper das Verdauungsprodukt dieser Phagozytose (Ausscheidungsprodukte der Phagozyten) sind, nachdem die phagozytären Kräfte durch das Antigen gesteigert sind (Oeller\*), Singer und Adler). Zellen des Reticulo-Endothels, erfüllt von phagozytierten Keimen, werden in das Blut abgestoßen und geben ein Bild von dem Kampf, der sich an den Wandschichten der Gewebe und Kapillaren abspielt.

Neben diesen Vorgängen beobachtet man eine Regeneration und Überproduktion der durch den Erreger geschädigten Zellen. Ist dieser Vorgang lokalisiert, so kennzeichnet er sich als lokale Entzündung. — So erlebt die Ehrlichsche Seitenketten-Theorie der Antitoxinbildung (Überproduktion von Antikörpern bei der Immunisierung durch Toxine) eine Renaissance und Verallgemeinerung.

Unabhängig von diesen Vorstellungen und schon bevor man über sie unterrichtet war, hat die Therapie verschiedene Wege zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten eingeschlagen (Chemotherapie, Kolloidtherapie, Proteinkörper-, Reizkörpertherapie). Trotzdem die Vorstellungen, welche zu ihrer Anwendung führten, andere, teils nach unserer heutigen Ansicht vollkommen falsche waren, mündeten sie in ihren Ergebnissen und in der Theorie, die wir uns von deren Wirkung machen müssen, nach der Ansicht vieler in der Beeinflussung des reticulo-endothelialen Systems; bezüglich der chemotherapeutisch wirksamen Substanzen greifen allerdings vielfach auch andere Vorstellungen ein.

Injiziert man einem Tier eine kristalloide Lösung an irgendeiner Stelle des Körpers, so verbreitet sie sich rasch im gesamten Organismus. Ist sie lipoidlöslich, wie z. B. die Narkotica oder manche Alkaloide, so wird sie im Nervengewebe gespeichert und übt hier ihre Wirkung aus. Unterliegt sie chemischen Einwirkungen des Lebensprozesses, sei es der Oxydation (z. B. Zucker), sei es anderen synthetischen Reaktionen (z. B. Sulfonierung der Phenole), so wird sie in chemisch veränderter Form als Kohlensäure, als Sulfonsäure u. a. mit dem Harn u. U. auch mit den Exkrementen aus dem Körper ausgeschieden.

Anders bei kolloiden Lösungen oder den ihnen gleichwertigen Suspensionen und Emulsionen. Werden sie dem Organismus zugeführt, so ist es nicht mehr gleichgültig, welches der Ort der Einverleibung ist: vom Magen-Darmkanal aus kann eine Substanz nur dann resorbiert werden, wenn sie durch die Verdauungssäfte in den kristalloiden Zustand aufgesplittert ist. — Injiziert man subkutan oder intramuskulär, so wird eine gröbere



Suspension am Ort der Injektion liegen bleiben, und ein Depot bilden. Feine Suspensionen, feine Emulsionen und kolloide Lösungen werden ebenfalls zum größten Teil in der Nachbarschaft der Injektionsstelle verweilen; nur ein kleinerer Bruchteil wird mit dem Lymphstrom fortgeführt und das Schicksal erleiden, das jede kolloide Lösung erfährt, die man intravenös injiziert. Bei dieser Art der Einverleibung verschwindet das Kolloid binnen rund 1 Stunde aus dem Blutstrom und findet sich wieder an den Ultrafilterschichten des Reticulo-Endothels, insbesondere in den großen Drüsen: der Leber, Milz, Niere, Lunge, dem Knochenmark und dem Bindegewebe der Haut. Voraussetzung ist stets negative Ladung des gelösten bzw. suspendierten Stoffes gegen Wasser oder Lipoidlöslichkeit. Wie weit ein injizierter Stoff sich verbreitet, hängt vielfach von seiner Dispersität ab. Ist er sehr grob dispers (z. B. Tusche), so findet man ihn meist in der Lunge, fehlt aber in den Lymphdrüsen.

Stoffe mittlerer Dispersität speichern sich etwas weniger in der Lunge, mehr in der Leber und den übrigen Drüsen, während man Lösungen feinsten Dispersität, ebenso wie semikolloide Lösungen, wie wir sie häufig bei den Farbstoffen finden, überall im reticulo-endothelialen System von Milz, Leber, Knochenmark und Lymphdrüsen wiederfindet (Nissen). Neben der Dispersität dürfte auch die Lipoidlöslichkeit (z. B. Cholesterin) eine Speicherung im Reticulo-Endothel begünstigen. Noch wäre ein Wort zur intraperitonealen Einverleibung zu sagen. Wie schon aus S. 373—374 hervorgeht, werden Suspensionen und ein Teil der Kolloide an den Wandungen des Peritoneum und des Netzes abgefangen, während der übrige Teil mit dem Lymphstrom in den Organismus gelangt und das Schicksal der intravenös injizierten Lösungen erleidet.

Eine wiederholte Injektion verläuft anders als eine einmalige. Sind die Adsorptionsstellen im Reticulo-Endothel bereits besetzt, so wird der wiederholt einverleibte Stoff länger im Blute kreisen, was je nach den Umständen ein Vorteil oder Nachteil ist. — H. Pfeiffer\*) und Standenath zeigten, daß nach schweren Verbrennungen, Lichtschädigungen und anaphylaktischem Schock der Kreislauf von einem trypsinähnlichen Ferment überschwemmt wird, das schwere Vergiftungserscheinungen hervorruft. Wurde das Reticulo-Endothel des Bauchfells und des Netzes der Versuchstiere durch Tusche, Pyrrholblau oder Eisenoxydhydrosol „blockiert“, so waren die Tiere gegen die Trypsinvergiftung geschützt, indem das Trypsin an der Eintrittspforte von den Adsorbentien abgefangen wurde. — Es ist somit durchaus nicht gleichgültig, an welchen Stellen des Reticulo-Endothels ein Kolloid gestapelt ist, und von wo aus ein schädigendes Agens den Organismus betritt. Dies zu beachten ist sehr wichtig für eine erfolgreiche „parenterale Adsorptionstherapie“ im Sinne von H. Pfeiffer.

Das Schicksal der Mikroorganismen und der kolloiden Lösungen ist das gleiche: beide werden am Ultrafilter des Reticulo-Endothels abgefangen. Beide haben auch bei dem  $p_H$  des

Lymphströmes negative Ladung gegen das Lösungsmittel und müssen unter den gleichen Bedingungen ausgeflockt werden. So ist es zu verstehen, daß therapeutische Wirkungen in erster Linie von solchen Stoffen zu erhoffen sind, die kolloide oder semikolloide Dispersität besitzen, da sie am Reticulo-Endothel in direkte Berührung mit dem Krankheitserreger gebracht werden.

Man braucht sich aber nicht vorzustellen, daß eine Substanz nur dann den Mikroorganismus schädigen wird, wenn sie direkt, wie z. B. ein Desinfizens den Mikroorganismus abtötet. Sie kann auch indirekt wirken, indem sie z. B. Zellen des Reticulo-Endothels zum Zerfall unter Antikörperbildung bringt; sie kann die phagozytären Eigenschaften der Freßzellen steigern, sie kann die Loslösung von Phagozyten begünstigen, die alsdann den Mikroorganismus schon im Blute abfangen; sie kann auch sonstige meist noch unbekannte Abwehrmaßnahmen des Organismus steigern. — Diese Darlegungen zeigen aber auch, wie bedeutsam die Frage der Dosierung bei der Einverleibung derartiger, nicht direkt den Krankheitserreger schädigender Heilmittel ist. Würde es sich bei der Bekämpfung einer Infektion nur um die direkte Abtötung des Mikroorganismus handeln, um die „sterilisatio magna“, wie sie P. Ehrlich vorschwebte, so würde die Heilwirkung ihre Begrenzung nur an der tödlichen Dosis finden, d. h. an der Menge, die gerade den befallenen Organismus, das Tier oder den Menschen, noch am Leben läßt. Die Nagana-Trypanosomeninfektion der weißen Maus läßt sich z. B. durch manche aromatische Arsenverbindungen mit einem Schlag koupieren, während z. B. bei der Heilung experimentell syphilitischer Kaninchen nach Kollé die Heilung mit Salvarsanpräparaten erst nach längerer Zeit unter Mitwirkung des Organismus erfolgt. Kommt es ausschließlich auf die Unterstützung der Heilkräfte des Reticulo-Endothels oder anderer Abwehrmaßregeln des Organismus an, so wird die Dosis erforderlich sein, welche die betr. Zellen zu höchster Leistungssteigerung anregt, also einer Dosis, die weit unter der Dosis für die direkte Abtötung des Mikroorganismus liegt (Bechhold, Walbum). Wir werden somit unter den Heilmitteln auch viele finden, denen im Reagensglasversuch keine oder fast keine Desinfektionswirkung zukommt (z. B. Trypanrot, Germanin).

Prüfen wir nun, nach dieser allgemeinen Skizzierung der Vorgänge, an einigen Beispielen, wie sie sich im einzelnen abspielen werden.

Am typischsten werden diese Vorgänge vielleicht bei der Therapie mit kolloiden Metallen illustriert: die Unsicherheit ihrer Wirkung, die Bedeutung der richtigen Dosierung finden so ihre Erklärung: Bakterien und kolloides Silber treffen sich im Reticulo-Endothel. Die Möglichkeit einer direkten bakteriziden Wirkung des Silbers auf den Mikroorganismus ist gegeben und dürfte auch eintreten; daneben aber übt sowohl das Silber als auch dessen Schutzkolloid eine Wirkung auf die Zellen des Reticulo-Endothels aus (Nissen). Sind die Mengen des einverleibten Silbers

zu groß, so werden sie die Zellen schädigen. Die Desinfektionswirkung des Silbers allein genügt nicht, um die Entwicklung der Mikroorganismen zu unterdrücken, und der Organismus erliegt der Infektion. Aussicht auf eine Heilung besteht auch nur dann, wenn der Organismus durch die Infektion noch nicht zu sehr geschädigt ist, und wenn die äußeren Bedingungen (Temperatur, Ernährung) der Schutzentwicklung des reticulo-endothelialen Apparats günstig sind. — Man erkennt auch die Bedeutung des Schutzkolloides. Nicht jedes Schutzkolloid wird für die Silbertherapie günstig sein, denn es nimmt ja selbst an der Wirkung auf das Reticulo-Endothel teil. — Diese Vorgänge wurden von Bechhold bei seinen Versuchen an Mäusen, die mit *Bac. suisepcticus* infiziert waren, sichergestellt.

Es ist kein Zufall, daß R. Schmidt, welcher die Proteinkörpertherapie einführte, gerade mit der Injektion von Milch Erfolg erzielte. Außer den hier bedeutungslosen Kristalloiden enthält Milch vor allem eine Fettemulsion in einer Kaseinlösung. Das Fett, ebenso wie das negativ geladene Kasein werden im Reticulo-Endothel abgefangen und können hier wirksam werden. Ob dem Fett eine spezifische Reizwirkung irgendwelcher Art auf die Organzellen zukommt, ist eine noch offene Frage. Dem Kasein ist jedenfalls eine solche zuzuschreiben; mit Kaseinlösungen allein, z. B. mit Caseosan, werden allgemeine Infektionen oft günstig beeinflusst. Irgendeine keimschädigende Wirkung kommt dem Kasein nicht zu; es kann somit nur die Steigerung der Zellabwehrkräfte sein, die den Organismus im Kampf mit den Krankheitserregern unterstützt.

Eine nachweisbare Einwirkung auf Zellen (Entzündung) übt Terpeninöl aus. Außer Kollargol und Kaseinlösung war es bei den oben erwähnten Mäuseversuchen von Bechhold die einzige Substanz, welche bei den sonst tödlichen *Suisepcticus*-Infektionen die Tiere zu heilen vermochte.

Die Erkenntnis von der Speicherung von Kolloiden und Semikolloiden (vgl. vitale Färbung, S. 502) hat dazu geführt, neue Wege zu weisen. So hat man versucht, Stoffe nach dem Reticulo-Endothel zu befördern, die wegen ihrer kristalloiden Dispersität normalerweise dort nicht gespeichert werden. N. O. Jancso jun. hat z. B. arsenige Säure an Tusche, Janusgrün, einen basischen Farbstoff, an Kasein u. a. adsorbiert und konnte durch die Schädigung der Zelle bzw. an der Färbung den Nachweis führen, daß diese Substanzen, welche sonst nicht am Reticulo-Endothel haften, von ihm gespeichert werden. Ja, selbst positiv geladene Kolloide können durch Vermittlung von negativ geladenen Kolloiden am Reticulo-Endothel verankert werden. — Eine Auswirkung dieser Erkenntnis für therapeutische Zwecke ist mir nicht bekannt.

Chemotherapie: Bei seinem Bemühen, Stoffe von bekannter chemischer Konstitution zur „inneren Desinfektion“ des von Krankheitserregern befallenen Organismus zu finden, ging P. Ehrlich zunächst rein empirisch vor: er suchte nach Stoffen, deren desinfektorische Wirkung eine sehr hohe im Verhältnis zu ihrer Giftwirkung ist, deren „chemotherapeutischer

Index“ (Verhältnis der Heilwirkung zur Giftwirkung) ein sehr niedriger ist. Die meisten, gegen Mikroorganismen hochwirksamen Stoffe versagen, selbst wenn sie ungiftig sind, weil sie vom Blutserum adsorbiert werden, so daß nur minimale Bruchteile der dem Organismus einverleibten Substanz gegen den Erreger zur Auswirkung kommen (Bechhold). Unter den Stoffen mit kleinem chemotherapeutischem Index fanden sich eine Reihe von Farbstoffen (z. B. Trypanrot) gegen Trypanosomen und organische Arsenverbindungen gegen Spirochäten, Spirillen und Trypanosomen. Die anschließenden Studien auch anderer Forscher lehrten eine große Zahl von Farbstoffen kennen (Trypanblau, Derivate des Akridin und der Triphenylmethanreihe u. a.), die sich bedingt als chemotherapeutisch wirksam erwiesen, während der Ausbau der Behandlung mit organischen Arsenverbindungen, insbesondere Salvarsan, zu den bekannten großartigen Erfolgen in der Bekämpfung der Syphilis führte. — Für den Kampf gegen Spirochäten und Trypanosomen stehen heute eine größere Anzahl weiterer Stoffe zur Verfügung (Wismut-, Quecksilberverbindungen, Germanin), während gegen bakterielle Infektionen noch keine befriedigenden chemotherapeutisch wirksamen Mittel gefunden sind. Zwar sind Ansätze dafür vorhanden (Chininderivate Morgenroths, die auch auf Malaria wirken), doch harret dieses Problem noch der Lösung.

Der Mechanismus der chemotherapeutischen Wirkung. Versuchen wir, uns über den Wirkungsmechanismus klar zu werden, so müssen wir einige allgemeine Gesichtspunkte in den Vordergrund rücken: Die Mikroorganismen sind amphoter, doch überwiegt meist, ebenso wie z. B. bei den Proteinen, der basische oder der saure Charakter. Die Bakterien sind negativ geladen und färben sich mit basischen Farbstoffen; Trypanosomen und Spirochäten dürften positive Ladung haben; sie färben sich mit sauren Farbstoffen. Wenn wir Trypanosomen und Spirochäten häufiger in der Blutbahn, im allgemeinen jedoch nicht an den Gefäßwänden finden, so dürfte der Grund wenigstens zum Teil in ihrer Ladung zu suchen sein. Inwieweit das Festkleben, unabhängig von der Ladung (das, was wir beim System flüssig-fest als „Benetzung“ bezeichnen), eine Rolle spielt, ist heute noch vollkommen unbekannt. Im Gegensatz zu ihnen werden die negativ geladenen Bakterien von dem positiv geladenen Reticulo-Endothel, welches zugleich als Filter wirkt, abgefangen und festgehalten. Bei Bakterien werden die Aussichten günstiger sein, wenn wir sie über das Reticulo-Endothel zu beeinflussen suchen, während die Aussichten für die Abtötung von anderen Mikroorganismen, die man auch in der Blutbahn erfassen kann, günstiger für eine direkte Wirkung des Desinfiziens auf den Erreger liegen.

Die chemotherapeutischen Substanzen, welche auf die positiv geladenen Trypanosomen und Spirochäten wirken (Trypanrot, Trypanblau, Germanin, Salvarsan usw.), besitzen ein wirksames Anion (negativ geladen), während auf die negativ geladenen Bakterien hauptsächlich positiv geladene

Kationen wirken (Chininderivate, Trypaflavin und andere Akridinderivate, Chinolinderivate u. a.). — Diese Substanzen mit wirksamem positivem Kation werden bereits im Blut von den negativen Proteinen derart mit Beschlag belegt, daß für die Bakterien nichts mehr übrig bleibt.

Ein weiteres Moment ist zu beachten: die chemotherapeutischen Stoffe mit wirksamem Anion sind größtenteils Kolloide (Salvarsan, Germanin, die Trypanfarbstoffe), die vermutlich, ähnlich den Farbstoffen, infolge ihres kolloiden Charakters und spezifisch wirkender chemischer Gruppe von den betr. Mikroorganismen festgehalten werden. Als Kolloide vermögen sie aber auch nicht das Reticulo-Endothel zu passieren, werden zum Teil dort, zum Teil in anderen Geweben gespeichert und wirken (Schloßberger\*), wie es für die unspezifischen Reizkörper und die kolloiden Metalle (S. 468 u. 469) geschildert wurde. Es ist deshalb anzunehmen, daß bei den auf Trypanosomen, Spirochäten usw. wirkenden Chemotherapeutika sich die direkte Schädigung des Mikroorganismus mit der allgemeinen Kolloidtherapie kombiniert.

Bei den Bakterien ist diese Kombinationswirkung heute noch nicht gegeben.

Ich bin mir klar, daß diese Darlegung eine Reihe bisher noch unerklärbarer Erscheinungen (Spezifität usw.) unberücksichtigt läßt, daß eine Fülle biologischer Vorgänge (Arzneifestigkeit, Virulenzveränderung, Beeinflussung der Fortpflanzung u. a.) dabei keine Berücksichtigung erfahren. Doch erscheint es mir von einem gewissen Wert, wenn ein leitender Gesichtspunkt als Führer durch die verwirrende Fülle von Erscheinungen gewonnen wird, der mit der Zeit und den Kenntnissen zweifellos verlegt werden muß.

## Diuretika und Purgantia.

Niere und Darm haben neben Lunge und Haut die Aufgabe, verbrauchte und unbrauchbare Stoffe aus dem Körper herauszubefördern. Während die Niere hauptsächlich die im Blut gelösten Kristalloide in den Harn und damit nach außen bringt, ist es Aufgabe des Darmes, in erster Linie die Exkreme mit den ungelösten Stoffen aus dem Körper zu entfernen. — Die Beeinflussung dieser beiden Organe durch Diuretika und Purgantia wird somit bereits prinzipiell verschiedene Wege einschlagen müssen. — Beim Darm wird in erster Linie eine Beschleunigung oder Verlangsamung der Peristaltik über die Nervenbahnen sowie der Sekretion bzw. Resorption zum Ziele führen, während die Beeinflussung der Nierensekretion reichere Möglichkeiten bietet.

### Diuretika.

Bei den Diuretika werden wir unterscheiden zwischen renaler und extrarenaler Wirkung. Im ersteren Falle greift das Diuretikum direkt an der Niere an, z. B. durch Erweiterung des Nierenfilters, wie z. B. durch Atophan (Starckenstein\*<sup>4</sup>), oder durch Durchlässigkeitserhöhung.

Wie S. 414 erwähnt, erhöhen oberflächenaktive Stoffe die Durchlässigkeit von Ultrafiltern, ohne daß damit die Porenweite geändert wird. Über den Mechanismus dieser Durchlässigkeitserhöhung ist noch fast nichts bekannt; wir wissen noch nicht, ob die Potentialdifferenz der Filterwand gegen die filtrierende Lösung geändert wird, oder welche anderen Umstände maßgebend sind. Erst eine Aufklärung dieser rein physikalischen Verhältnisse kann Auskunft darüber geben, ob auch bei der Diurese ähnliches wirksam sein kann.

Die meisten Diuretika wirken jedoch nicht renal, sondern extrarenal. Hier haben wir wieder zwei Untergruppen zu unterscheiden. Zahlreiche Stoffe vermindern die Quellung des Blutes und der Gewebe, machen also im Blut harnfähige Flüssigkeit frei. Zu ihnen gehören in erster Linie Elektrolyte und Harnstoff. — Eine zweite Gruppe wirkt indirekt über die Nervenbahnen, indem sie die Blutzirkulation erhöhen, die Sauerstoffversorgung der Niere verbessern (vgl. S. 383), oder indem sie auf diesem Umweg eine Entquellung der Körperkolloide bewirken. In vielen Fällen wird sich allerdings eine so scharfe Trennung nicht nachweisen lassen und es wird sowohl mit einem Einfluß auf die Körperkolloide, wie auch auf die Nervenbahnen zu rechnen sein.

Es darf auch nicht unerwähnt bleiben, daß zahlreiche Diuretika nicht nur eine erhöhte Nierensekretion, sondern auch eine vermehrte Schweißabsonderung erzeugen, daß also diese beiden Ausscheidungsorgane sich gegenseitig unterstützen können (Starkenstein\*<sup>1</sup>).

Wenden wir uns zuerst zu der Gruppe von Diuretika, welche aus den Gewebekolloiden Wasser frei machen.

Bereits von Hofmeister wurde auf eine sehr merkwürdige Beziehung der Salze zu Purgierwirkung und Diurese hingewiesen.

Wir haben wiederholt auf die lyotropen Reihen der Alkalisalze hingewiesen (vgl. S. 93 u. 340) und gezeigt, daß u. a. ein merkwürdiger Parallelismus zwischen Quellung von Gelatine und Fibrin, Eiweißfällung, Lezithinfällung, Erregbarkeit von Froschmuskeln, Flimmerepithel usw. besteht. Auch für Diurese und Defäkation existieren solche auffallende Zusammenhänge, die wir hier an einer von F. Hofmeister aufgestellten Gruppierung erläutern wollen. Die Zahlen über den Reihen I, II usf. bezeichnen die Konzentration der betreffenden Salzlösungen, welche zur Aussalzung von Globulin erforderlich sind.

Sämtliche Glieder der Gruppe I sind Purgantia, die von IV und V Diuretika, während die Wirkungen von II und III, mit Ausnahme von Magnesiumsulfat, nicht ausgesprochen genug sind, um sie der einen oder anderen Gruppe allein zuzuordnen.

Offenbar kommt für die Wirkung obiger Salze in erster Linie das Anion in Betracht; wir sahen, daß Cl und NO<sub>3</sub> die größte Diffusionsgeschwindigkeit haben und am raschesten resorbiert werden. NaCl, KCl und NaNO<sub>3</sub> begünstigen auch die Quellung; eine Gallerte quillt in einer solchen Salzlösung

I	II	III	IV	V
1,51—1,66	2—2,03	2,51—2,72	3,35—3,63	5,42—5,52
Li-Sulfat Na-Sulfat Na-Phosphat K-Phosphat K-Azetat Na-Azetat K-Zitrat Na-Zitrat K-Tartrat Na-Tartrat	NH <sub>4</sub> -Sulfat	Mg-Sulfat NH <sub>4</sub> -Phosphat NH <sub>4</sub> -Zitrat NH <sub>4</sub> -Tartrat Na-Karbonat	NaCl KCl	Na-Nitrat Na-Chlorat

stärker als in reinem Wasser. Demzufolge wird auch der Darm solche Salzlösungen rascher aufnehmen als reines Wasser. Es sind somit alle Vorbedingungen gegeben, um dem Körper eine größere Menge verdünnter Salzlösung zuzuführen. Wir kennen aus Kap. XIV das intensive Streben des Säugetierorganismus, Quellungs Zustand von Blut und Geweben, sowie den osmotischen Druck konstant zu erhalten. Dazu dient in erster Linie die Niere; sie ist imstande, den Überschuß an Wasser und Salzen wieder zu entfernen. Wir erkennen somit den qualitativen Zusammenhang zwischen den physikalischen Eigenschaften und der diuretischen Wirkung von Gruppe IV und V. Leider sind wir jedoch noch nicht in der Lage, den Vorgang quantitativ zu verfolgen; wir dürfen jedoch wohl annehmen, daß der Zusammenhang nicht einfach sein wird. Die erwähnten physikalischen Eigenschaften der Gruppe IV und V dokumentieren sich nicht nur gegenüber der Darmmembran und den Nierenfunktionen, sie spielen ja auch bei der Nervenerregung und Muskelkontraktion eine Rolle (vgl. S. 338 u. ff. u. 404). Nach Wo. Pauli<sup>\*3)</sup> wirkt die Mehrzahl der Kationen steigernd auf den Blutdruck, während Brom den Blutdruck erniedrigt. So ist es verständlich, daß Bromide, trotzdem sie in ihrem Verhalten gegen Kolloide unter die Diuretika rangieren, als solche keine Verwendung finden, da eine Blutdruckerniedrigung der diuretischen Wirkung entgegenarbeitet. Unter den alkalischen Salzen bleiben somit als Diuretika in erster Linie die hypotonische Kochsalz- und Salpeterlösung übrig.

Die isotonische Salzlösung ist kein Diuretikum; sie wird vom Gewebe fast vollkommen zurückgehalten. Reines Wasser hingegen wird normalerweise vollkommen ausgeschieden. Durch Kohlensäure wird die Wirkung der Salze mehr oder minder aufgehoben. Die letzten Jahre haben die Komplikation dieser Verhältnisse aufgedeckt, als man versuchte, die Wirkung der Mineralwässer zu erklären (vgl. Balneologie S. 478 u. ff.).

Der Erfolg ist ein ganz anderer, wenn Lösungen direkt in die Blutbahn gebracht werden. Injiziert man eine hypertotonische Kochsalzlösung, so wird mehr Flüssigkeit sezerniert als eingebracht wurde, und zwar (innerhalb ge-

wisser Grenzen) um so mehr, je konzentrierter die Lösung ist. Dies kann uns nicht überraschen, denn das Salz entzieht dem Plasma und den Geweben Quellungswasser. Das „frei“ gewordene Wasser kann dann in der Niere abfiltriert werden. — Während Sulfate, Phosphate, Tartrate und Zitate usw. des Natriums per os eingenommen die Diurese hemmen, wirken sie bei direkter Injektion in die Blutbahn noch stärker diuretisch als Kochsalz. Es hängt dies mit ihrer stark entquellenden Wirkung und ihrer geringen Diffusionsfähigkeit zusammen. — Martin H. Fischer konnte eine durch Abklemmen der Renalarterie geschädigte ödematöse Niere durch Einführung solcher Salze wieder funktionsfähig machen. Bei Injektion der betreffenden Salze in die Renalarterie, ja in die Niere selbst, ging die Quellung zurück, die Anurie wurde aufgehoben. — Auch die stark diuretische Wirkung hoher Chlorkalziumgaben bei Ödem (Hülse, Volhard) dürfte der entquellenden Wirkung auf die Gewebe zuzuschreiben sein.

Injiziert man hingegen neben den erwähnten Salzen auch Narkotika (Morphium, Chloral, Äther, Urethan), so tritt nach E. Frey\*<sup>2</sup>) keine Diurese ein, die Resorption von Wasser im Darm wird hingegen nicht gehindert. Dies findet seine Erklärung in der auch S. 367 erwähnten Tatsache, daß jene Narkotika die oxydativen Prozesse im Organismus hemmen, was eine stärkere Wasserbindung („Säurequellung“) zur Folge hat.

Was für Elektrolyte gilt, trifft auch für Nichtelektrolyte zu. Wir haben den Harnstoff als eine Substanz kennengelernt, welche in hohem Grade die Diffusion durch Gallerten begünstigt (vgl. S. 56), sich selbst und anderen Substanzen den Weg durch das Hydrogel öffnet, und wir wissen in der Tat, daß er auch diuretisch wirkt. — Hier noch ein Wort über Ammonsalze und die Spaltprodukte des Eiweiß. Alle Anzeichen (vgl. S. 93) sprechen dafür, daß die Wirkung der Kationen und der Anionen in einem Elektrolyten eine antagonistische ist, daß sie einen Teil ihrer Wirkung gegenseitig aufheben. So scheint  $\text{NH}_4$  in höherem Grade der fällenden, entquellenden Wirkung von  $\text{SO}_4^-$ , Ziträt-, Tartrat-Anion entgegenzuwirken als K und Na (vgl. die III. Reihe unserer Gruppe). Halten wir das zusammen mit der analogen

Wirkung von Harnstoff  $\text{CO} \begin{cases} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{cases}$ , so dürfen wir wohl den  $\text{NH}_2$ - und  $\text{NH}_3$ -Gruppen im allgemeinen die Eigenschaft zuschreiben, die Diffusion zu erleichtern; damit gewinnen wir aber auch ein Verständnis für die leichte Resorbierbarkeit der Eiweißspaltprodukte, die im Darm wohl bereits größtenteils zu Stoffen mit freien  $\text{NH}_3$ - und  $\text{NH}_2$ -Gruppen gespalten sind.

Wie schon S. 472 dargelegt, kann ein Diuretikum über die Nervenbahnen gleichzeitig in sehr mannigfaltiger Weise wirken. Insbesondere von L. Asher\*) und seinen Mitarbeitern ist der Nachweis erbracht, daß manche Diuretika, z. B. Euphyllin, am zentralen Nervensystem angreifen und von hier aus die Wasserabgabe der Gewebe und des Blutes, sowie der darin gelösten Elektrolyte steigern. Wir können uns vorläufig keine Vorstellung davon machen, in welcher Weise dies erfolgt. —



Gleiches müssen wir bekennen von der Regulation des Wasserhaushalts auf dem Wege über die Leber (Pick) und von den diuretischen Wirkungen der Hormone (Schilddrüsen-Hypophysenpräparate), die von Eppinger in die Therapie eingeführt wurden.

Etwas klarer sehen wir bei den Digitalispräparaten, Strophanthin, und bei den Purinen, Koffein und Theobromin; ihre Gesamtwirkung setzt sich offenbar aus mehreren Teilwirkungen zusammen. Sie beeinflussen über die Nervenbahnen das Herz, verstärken und vermehren die Pulsfrequenz, begünstigen die Sauerstoffversorgung der Niere und begünstigen dadurch die Sekretion (vgl. S. 383). — Koffein und Theophyllin dürften aber auch an der Niere selbst angreifen und die Durchlässigkeit der Glomeruli erhöhen (W. Wohlenberg\*). Da beide oberflächenaktive Stoffe sind, könnte man an eine Durchlässigkeitserhöhung der Glomeruli-Filtermembran denken. — Schließlich wirkt Koffein auch noch auf die Körperkolloide. Zusatz von physiologischen Koffeinmengen ( $\frac{1}{32000}$ ) zu Serum beschleunigen dessen Ultrafiltrationsgeschwindigkeit, vermindern seine Viskosität, machen also Wasser frei (Ellinger\*), Heymann und Klein, sowie Neuschlosz\*). Damit geht vielleicht eine verminderte Rückresorption in den Harnkanälchen einher. — Dafür spricht ein Befund von Grünwald an Kaninchen, die mit chlorarmer Kost ernährt wurden. Auf Behandlung mit Theobromin gingen sie an Chlormangel zugrunde. Das bei der Ultrafiltration in den Glomeruli abgegebene Chlor wurde offenbar dem Körper durch Rückresorption nicht wiedergegeben.

### Purgantia.

Wollen wir die Wirkung der Purgantia erwägen, so müssen wir uns zunächst die Vorgänge im Darm in Erinnerung rufen. Der Darm ist der Schauplatz einer Sekretion und einer Resorption. Das Volumen der Sekrete der Mundspeicheldrüsen, des Magens, der Galle, des Pankreas und des Darms beträgt nach H. Meyer\*) und R. Gottlieb täglich 3—4½ Liter; die Rückresorption bewältigt ein noch größeres Volumen. Eine gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme hat auch eine gesteigerte Sekretion von Flüssigkeit in den Darm zur Folge. Das Endergebnis hängt also davon ab, ob mehr Flüssigkeit resorbiert als sezerniert wird (in den Darm) oder umgekehrt. — Wird die sezernierte Flüssigkeit im Darm festgehalten und die Rückresorption behindert, so ist damit schon eine Vorbedingung für die Erleichterung der Defäkation gegeben. Deshalb wirken quellungsfähige Stoffe, welche den Darminhalt voluminös machen, einer Verstopfung entgegen. Personen, die an Obstipation leiden, wird viel Gemüse und Grahambrod empfohlen, da die unverdauliche Zellulose derselben Wasser festhält. Aus diesem Grunde wirkt auch Agar purgierend. — Rosenstern\*) und Lauter untersuchten die Bekömmlichkeit der Nahrung für Säuglinge, je nachdem sie in kristalloider Lösung oder in kolloider Zerteilung gegeben wurde: Salz, Zucker, Peptonlösung erzeugen Durchfall; Zusatz von Mehl oder Eiweiß verhüteten dies. Mehl wirkt che-

misch durchfallfördernd, physikalisch hingegen hemmend; das gleiche gilt für Eiweiß. Rosenstern\*) und Lauter kommen damit zu dem Ergebnis, daß der Zerteilungsgrad und nicht die chemische Konstitution von ausschlaggebender Bedeutung für die Wirkung auf den Darm ist. — Ferner werden alle Stoffe, welche auf die Darmnerven im Sinne einer verstärkten Peristaltik wirken, die Defäkation begünstigen.

Für den Einfluß der Alkalisalze ist folgende Beobachtung von Loeper\*) wichtig. Er fand, daß Salzlösungen, die per os eingeführt werden, seien sie hypertonisch oder hypotonisch, stets in einer nahezu isotonischen Lösung in den Darm gelangen. Wir können also im folgenden von allen Überlegungen Abstand nehmen, welche Verschiedenheiten im osmotischen Druck des Darminhaltes für die Wirkung der Purgantia heranziehen. Wenn hypertonische oder hypotonische Salzlösungen trotzdem einen Einfluß haben, so müssen wir an indirekte Wirkung denken, indem z. B. hypertonische Salzlösungen die Magenbewegung hemmen und so der Beförderung des Speisebreies aus dem Magen in den Darm hinderlich sind.

Nun sahen wir, daß die Chloride und Nitrate Diuretika, die Sulfate, Phosphate, Zitate, Tartrate hauptsächlich Purgantia sind, es müssen also den letztgenannten Anionen Eigenschaften zukommen, welche entweder die Sekretion erhöhen, die Resorption vermindern oder die Peristaltik verstärken.

Durch Vermehrung der Sekretion können auch manche Diuretika purgieren. In diesem Sinne mag Kochsalz wirken, das ja bei leichten Obstipationen als festes Salz, als Brunnenkur oder in Form von doppeltkohlensaurem Natron<sup>1)</sup> gegeben wird.

Bei den eigentlichen Purgantia der Gruppe I (S. 473) fragt es sich, ob ihre Wirkung direkt die Darmmembran trifft, oder ob sie durch Nervenreizung die Peristaltik erhöhen. Man könnte sich ja vorstellen, daß sie durch Entquellung und Eiweißfällung sich selbst und anderen Stoffen den Weg verlegen, die Resorption hindern. Dies trifft auch bei höheren Konzentrationen (1 Grammäquivalent  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) zu; für die Salzkonzentrationen, welche tatsächlich beim Passieren des Magens in den Darm gelangen, hat jedoch G. QuagliarIELLO\*<sup>2)</sup> am Natriumsulfat gezeigt, daß die Wasserimbibition keine andere ist als bei Chlornatrium, daß also eine direkte Wirkung jener abführenden Salze auf die Darmmembran nicht in Frage kommen kann.

Wir müssen also prüfen, welche Tatsachen für eine Verstärkung der Peristaltik durch jene Salze sprechen.

Interessante Versuche von Mac Callum\*) im Anschluß an Beobachtungen von J. Loeb\*<sup>2)</sup> zeigen nun in der Tat, daß jene Salze der Gruppe I eine Muskel- und Nervenreizung ausüben, die den Darm zu erhöhter Peristaltik veranlaßt. Dies geschieht jedoch nicht nur, wenn Zitate, Tartrate, Sulfate in das Darmlumen gebracht werden, sondern auch, wenn sie unter die Haut oder direkt in die Blutbahn gespritzt werden, ja Auf-

<sup>1)</sup> Setzt sich mit der Magensalzsäure in Chlornatrium um.

träufeln einer  $\frac{m}{8}$ -Lösung jener Salze auf die peritoneale Seite des Darms löste ganz besonders starke peristaltische Bewegungen aus, so daß sich die Darmtätigkeit nach Wo. Pauli\*<sup>3)</sup> bis zu einer Gastroenteritis steigern kann. Mit dieser Verstärkung der Peristaltik geht eine aktive Sekretion in dem Darm einher, so daß sich nach Mac Callum die leere Dünndarmschlinge eines Kaninchens mit Sekret füllte (20 ccm), wenn ein Tropfen Natriumzitratlösung auf die peritoneale Seite gebracht wurde. Ich möchte daran erinnern, daß jene Anionen den Blutdruck erhöhen, womit vielleicht die Verstärkung der sekretorischen Tätigkeit in Zusammenhang steht.

Magnesiumsulfat ist eines der bekanntesten Abführmittel, während man ihm nach seiner Stellung in Reihe III unserer Tabelle keine besondere Wirkung zuschreiben sollte. Dies darf uns nicht überraschen, denn im Darm sind ja Na-Ionen, die wohl die antagonistische Wirkung der Mg-Ionen großenteils aufheben werden, so daß die  $SO_4$ -Wirkung zum Ausdruck kommt. Führen wir allerdings nach Mac Callum  $MgCl_2$ - (statt  $MgSO_4$ -) oder  $CaCl_2$ -Lösung in den Darm ein oder injizieren wir solche, so wird die peristaltische Bewegung des Darms, die z. B. durch Zitate oder Fluoride stark angeregt war, aufgehoben. Dies entspricht unseren Voraussetzungen, wonach hier der hohe antagonistische Effekt der zweiwertigen Kationen (vgl. S. 94) zum Ausdruck kommt. Parallel damit geht die Verminderung in der Sekretion aller Drüsen. —  $CaCl_2$  vermindert somit die Diurese ebensowohl wie die Defäkation.

Frankl\*) und Auer\*) fanden allerdings gewisse Widersprüche mit den Angaben von Mac Callum. Sie wollen auf subkutane und intravenöse Injektion verdünnter Lösungen abführender Salze keine Diarrhöe, bei Applikation konzentrierter Lösungen sogar Verstopfung beobachtet haben. J. Barcroft\*) hingegen bestätigte die Ergebnisse Mac Callums. Aus allem geht hervor, daß das Resultat, wie zu erwarten, in erster Linie von den Konzentrationsverhältnissen abhängt und davon, wo diese Konzentrationsverhältnisse zur Wirkung kommen. In dieser Beziehung sind die alten Versuche von Hay\*) sehr instruktiv. Gab er erhebliche Mengen Natriumsulfat per os, so entzog dies solange Flüssigkeit, bis die Konzentration auf 3% gesunken war, dann folgte diarrhöische Entleerung. Ließ er das Tier jedoch 1—2 Tage lang dursten und gab nur trockene Nahrung, so hatte selbst konzentrierte Glaubersalzlösung (20 g Salz) keine abführende Wirkung. Dieselbe Salzmenge als verdünnte 5%ige Lösung, also mit hohem Wassergehalt, hatte nach 1—2 Stunden kräftige Abführung zur Folge. Wir sehen somit, daß der Quellungsstatus der Gewebe und Blutkolloide eine hervorragende Rolle bei diesen Vorgängen spielt. Man hat es auf Grund dessen in der Hand, mit den Salzen der Gruppe I und mit  $MgSO_4$  je nach Bedarf zu purgieren oder den Körper zu entwässern.

Ferner kommt es darauf an, wonach man die purgierende Wirkung beurteilt: nach der Menge der entleerten Trockensubstanz oder nach der

Gesamtmenge einschließlich der Flüssigkeit. Ein flüssiger Stuhl läßt auf eine Vermehrung der Sekretion oder Verminderung der Resorption schließen, ein vermehrter trockener Stuhl auf erhöhte Peristaltik.

### **Obstipantia.**

Als Stopfmittel, d. h. zur Herabsetzung der Darm- oder auch Magen-sekretion und der Peristaltik, dienen solche Substanzen, welche die Reize vermindern. Als solche bringt man, wie bereits S. 416 erwähnt, hydrophile Kolloide (Schleime usw.), sowie stark adsorbierende Suspensionen (Talk, Bismutum subnitricum, Dermatol [Bismutum subgallicum]) in Anwendung. Stärkere Wirkungen erzielt man mit solchen Stoffen, welche eine entquellende Wirkung auf die Darmschleimhaut ausüben. Unter ihnen sind die alten Hausmittel, Preßelbeeren, getrocknete Heidelbeeren und Tannin, sowie Tanninverbindungen (Tannalbin, Tannigen, Tannokoll, Tannoforn u. a.) zu nennen. H. Schade<sup>\*15)</sup> macht mit Recht darauf aufmerksam, daß die Oberflächenzellen der Darmwand nicht abgetötet, nicht koaguliert werden dürfen, wie es bei höheren Konzentrationen von Adstringentien unvermeidlich ist. Es soll nur eine Korrektur der „entzündlich gequollenen und in ihrem Zellverband gelockerten Schleimhaut“ vorgenommen, eine „Zurückführung zum normalen Quellungszustand“ erzielt werden. Statt von „adstringierender“ spricht deshalb Schade von „antionkischer“ Wirkung (onkos, griechisch = Schwellung). Den in der Therapie als wirkungsvoll erkannten Adstringentien ist eine sehr niedere Konzentration der wirksamen Bestandteile in den Darmsäften gemeinsam, die sich über weite Darmstrecken verteilt. Hier ist somit die Praxis der Theorie weit vorausgeeilt.

### **Balneologie.**

Wenn man von den physiologischen Wirkungen der Heilquellen auch nur einen minimalen Bruchteil dessen wüßte, was man heute über deren physikalische und chemische Eigenschaften kennt, so wäre es um die Balneologie gut bestellt. Jede einzelne Mineralquelle, und wäre es auch die unbedeutendste, ist auf chemische Zusammensetzung bis in die fünfte Dezimale, auf osmotischen Druck, Leitfähigkeit, Radioaktivität usw. usw. untersucht, die Möglichkeiten ihrer therapeutischen Wirkung werden gepriesen und die klinischen Erfolge (nicht die Mißerfolge) auf das sorgsamste registriert.

Die wissenschaftlich nachweisbaren und erklärbaren Wirkungen aber ließen sich auf wenigen Seiten zusammenfassen. Damit soll keineswegs gesagt sein, daß sich nicht große klinische Erfolge durch Balneotherapie erzielen lassen, sondern daß die wissenschaftliche Begründung derselben größtenteils in der Luft schwebt.

### Wasser und Lösungen.

(Vgl. auch Kap. „Elektrolyte“ und Kap. „Diuretika und Purgantia“.)

In Kap. XIV habe ich dargelegt, daß den Körperkolloiden ein normaler Quellungszustand eigen ist, und daß sie in einem bestimmten Quellungsverhältnis zueinander stehen, d. h. wenn sich der Quellungszustand des einen Organs, z. B. der Muskeln, ändert, so muß dies rückwirkend den Quellungszustand aller anderen Körperkolloide beeinflussen; wie für jeden anderen Stoff, so gibt es auch für das Wasser eine bestimmte Verteilung im Organismus. Diese Wasserverteilung ist abhängig von der Quellbarkeit der Organkolloide und diese wieder größtenteils von dem Gehalte an Elektrolyten.

Es hat nun an sich große Wahrscheinlichkeit, daß der Kristalloidgehalt der Organkolloide im Laufe des Lebens gewisse Verschiebungen erleidet, die sich bis ins Pathologische steigern können. Unter solchen Umständen ist es wohl denkbar, daß eine gründliche Durchspülung des Körpers mit Wasser, wie sie unsere Altvordern im Frühjahr zur „Blutreinigung“ vorzunehmen pflegten, von großem Nutzen ist, indem sie die normale Quellung wiederherstellt. — Dabei ist es aber nicht gleichgültig, in welchen Zeitfolgen und mit welchen Flüssigkeitsmengen eine Trinkkur vorgenommen wird (vgl. S. 247).

Zur Klärung dieser Fragen wäre es höchst wünschenswert, daß eingehende experimentelle Untersuchungen über Quellbarkeit und Quellungsbreite der Organe in verschiedenen Lebensaltern unter normalen und pathologischen Verhältnissen bei kurgemäßen Bedingungen angestellt würden.

Ebenso wie eine Trinkkur, kann auch eine Durstkur (Schrothsche Kur) das Quellungsverhältnis beeinflussen.

Die große Bedeutung von Elektrolyten für die Quellung der Zellkolloide, die Viskosität des Blutes, die Löslichkeitsbeeinflussung schwerlöslicher Salze (Urate, Kalksalze), die Beschleunigung fermentativer Spaltungen und Synthesen, d. h. die Beschleunigung des Stoffwechsels, haben wir an verschiedenen Stellen dieses Buches besprochen. — Die Einführung von Elektrolyten in Form von Mineralwässern ist nun das ureigenste Gebiet der Balneologie.

Reines, salzfreies Wasser wird auch vom durstenden Organismus durch die Niere wieder ausgeschieden; es vermag, wie Versuche bei Bergarbeitern und in der Hochtouristik ergaben, den Durst nicht zu stillen. — Stellt man den Volhardschen Nierenprüfungsversuch an einem normalen Menschen an und gibt ihm 1 Liter Wasser zu trinken, so scheidet er den größten Teil binnen 4 Stunden im Harn wieder aus. Nimmt er aber 1 Liter physiologische Kochsalz- oder Ringerlösung zu sich, so wird der größte Teil im Körper retiniert. — Neben dem Salzgehalt (hypotonische Lösungen vorausgesetzt) ist für die Wasserretention mitbestimmend das  $p_H$ , welches meist durch den Kohlensäuregehalt des Wassers reguliert wird. Die meisten Heilquellen enthalten einen über die Norm gehenden Gehalt an Kohlensäure, auch solche, die nicht als ausgesprochene Säuerlinge gelten. —

Sehr instruktiv ist eine Tabelle von E. Starckenstein\*), die hier auszugsweise wiedergegeben sei:

Ort der Quelle	1 kg des Wassers enthält mg Salzäquivalent	Gehalt an freier CO <sub>2</sub> in Millimol	Von 1 l getrunkenen Wassers bleiben in 4 Std. im Körper zurück
Nauheim (Ludwigsbrunnen) . . .	19	48	20
Gießhübel . . . . .	26	62	100
Franzensbad . . . . .	26	58	170
Marienbad (Rudolfsquelle) . . .	30	50	160
Ems . . . . .	51	25	390
Kissingen . . . . .	67	47	630
Karlsbad . . . . .	87	15	330
Bilin . . . . .	91	53	200
Nauheim (Karlsbrunnen) . . .	130	42	620
Marienbad (Kreuzbrunnen) . . .	142	50	510
Destilliertes Wasser . . . . .	—	—	100
Physiologische Kochsalzlösung .	153	—	751

Diese Daten beziehen sich auf die Ausscheidung durch die Niere; sie gehen nicht überall gleichsinnig mit der Schweißsekretion: während Leitungswasser bei Zimmertemperatur von der Hautseite größtenteils zurückgehalten wird, wirkt es im Dampfbad stark schweißtreibend. Eine Kochsalzlösung hingegen fördert bei Zimmertemperatur die Schweißbildung, setzt sie aber im Dampfbad etwas herab. — Wir sehen hier ein Gegenspiel von Haut und Niere, die einander nicht immer kompensieren. Für die Durststillung genügt nach Starckenstein keines der üblichen alkoholfreien Getränke den geforderten Bedingungen, weder die sog. „Sodawasser“, noch die Brauselimonaden. Ein solches, das sowohl auf Urin- wie Schweißausscheidung Rücksicht nimmt, ist nach Starckenstein hinsichtlich Salz- und p<sub>H</sub>-gehalt noch zu konstruieren.

Als Starckenstein im Selbstversuch eine Anzahl kochsalzhaltiger Mineralwässer untersuchte, die sich wenig von einander unterscheiden (Mühlbrunn, Biliner usw.), fand er ungemein verschiedene Wasserretention, die nicht von den kleinen Verschiedenheiten des Kochsalzgehalts herrühren konnte. Der Grund lag in dem Gehalt an freier Kohlensäure, und zwar war die Diurese um so stärker, je höher die H-Ionenkonzentration; sie war auch gelegentlich stärker, als ihrem p<sub>H</sub> entsprach; wahrscheinlich weil durch die Kohlensäure im Magen eine noch stärkere Salzsäuresekretion angeregt wurde. — Die stärkste Förderung der Diurese durch Kohlensäure wurde bei Kochsalzwässern von halber Isotonie erzielt. Besonders bemerkenswert ist die Feststellung, daß der Angriffspunkt dieser Wässer an den Geweben (nicht an der Niere) ist.

Die meisten Mineralwässer sind hypotonisch, nur eine beschränkte Zahl ist hypertonisch. Für beide gilt das, was wir auf S. 371 gesagt haben, sie gelangen isotonisch in den Darm. — Hypertonische Salzlösungen bedingen einen Gewebeerfall (neben oder infolge ihrer purgierenden Wirkung); hypotonische Lösungen verzögern den Eiweißumsatz (Näheres vgl. bei E. Rost\*).

Relativ einfach ist auch die Erklärung für die Wirkung ausgesprochener Bitterwasser (wie z. B. Hunyadi Janosz) mit hohem Gehalt an Sulfationen oder von alkalischen Wässern mit hohem Gehalt an Bikarbonaten der Alkalien, welche die Magensalzsäure neutralisieren und die Pankreassekretion vermindern. — Für sie gilt das, was wir im Kapitel „Diuretika und Purgantia“ gesagt haben.

Die Schwierigkeit für die Erklärung von Heilquellenwirkungen beginnt da, wo es sich um Mineralwässer von nicht ähnlich ausgesprochenem Charakter handelt, wie die Bitterwasser und alkalischen Quellen.

Die Mineralwässer enthalten nämlich fast ausschließlich solche Ionen, die auch im normalen Organismus vorkommen (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cl, SO<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>); nur ihr Verhältnis ist wesentlich verschoben. Manche Heilquellen besitzen einen höheren NaCl-Gehalt, andere sind kalziumreicher, sei es in Gegenwart von CO<sub>2</sub> oder von SO<sub>4</sub>. Da die Körperkolloide nur in äquilibrierten Salzlösungen ihren normalen Quellungszustand besitzen, so dürfen wir von vornherein annehmen, daß Mineralquellen mit verschobenem Ionenverhältnis den Quellungszustand verändern werden. — Ist dieser Quellungszustand bei Ödem oder durch entzündliche Prozesse abnorm, so ist zu erwarten, daß durch geeignete Ionenkombinationen oder Weglassen von Ionen der normale Quellungszustand wieder hergestellt werden kann.

Vor der Hand besitzen wir nur wenige Unterlagen, inwieweit Speicherung bestimmter Elektrolyte möglich ist.

Wir müssen dabei im Auge behalten, daß die Zelle nicht undurchlässig für Ionen ist, daß vielmehr neben der Wasserentziehung durch hypertonische Lösung auch ein Eintritt oder eine Auswechslung von Ionen erfolgen kann.

Für die Anwendung von Heilquellen kommen Bäder, Trinkkuren und Inhalation in Frage. Für die Bäderwirkung bietet uns die Kolloidforschung z. Z. noch keine Unterlagen, zumal nach dem heutigen Stand unserer Kenntnis die Epidermis keine Salze passieren läßt. Allerdings dürfte die Haut Kalzium sowie Eisen adsorbieren; aus dieser Adsorption können wir jedoch noch keine weiteren Schlüsse ziehen. Anders liegt es mit den Trinkkuren, der Inhalation durch Vernebelung, dem Gurgeln und Spülen. — Bei manchen Mineralwässern, wie z. B. dem Kochbrunnen in Wiesbaden, den Baden-Badener, den Homburger, Wildunger, Kissinger und vielen anderen Heilquellen dürfen wir wohl annehmen, daß die entzündeten, gequollenen Zellen bei Krankheitszuständen des Magendarmkanals, bei katarrhalischen Erscheinungen eine Entquellung erfahren, wobei die Kalziumionen besonders wirksam sind.

Nach den Angaben von F. Blumenfeld\*), der bei Erkrankungen der oberen Luftwege vernebeltes Wiesbadener Kochbrunnenwasser inhalieren läßt, konnte in der Tat eine Erhöhung des Kalziumgehalts im Blut einiger Patienten nach dem Kurgebrauch festgestellt werden.

Versuche von Bechhold mit dem Wasser des Wiesbadener Kochbrunnens zeigten, daß sich darin die quellende Wirkung des Chlornatriums und die entquellende der Kalziumionen kompensieren, so daß es sich trotz des Salzgehalts und trotz des Kalziumreichtums in der Quellwirkung wie reines Wasser verhält. Dadurch aber wird das Eindringen und die nachgewiesene Adsorption des Kalziums begünstigt, dessen Eindringen behindert würde, wenn die Zelle geschrumpft wäre, wie es z. B. durch Chlorkalzium allein geschieht.

Manche spezifische Heilwirkungen anderer Heilquellen dürften sich bei weiteren derartigen Versuchen durch die Besonderheit der Ionenausgleichung erweisen. Die Heilwirkung der Wildunger Helenenquelle auf die Niere sucht Schade z. B. durch die starke Verdünnung der Ionen zu erklären. Sie steigern die Diurese, so daß die Ca-Ionen in optimaler Konzentration den Weg zur Niere finden und hier ihre Heilwirkung auf die Harnwege ausüben können. Bei höheren Ca-Konzentrationen hingegen versperren sie sich selbst durch ihre dichtende Wirkung auf das Nierenfilter den Weg zu den erkrankten Stellen.

Auch Untersuchungen von E. Stransky\*<sup>1)</sup> sind in Zusammenhang damit von großem Interesse. Er fand, daß das Karlsbader Wasser im Tierversuch den Mineralstoffhaushalt ändert, daß es die Harnsäureelimination durch die Niere steigert und die Sekretion der Leber vermehrt. Unter den Bestandteilen des Karlsbader Wassers hat nur das Sulfation die gallentreibende Wirkung, jedoch erst bei einer rund zehnmal höheren Konzentration als sie im Karlsbader Mineralwasser vorliegt. Hiermit kommen wir zur Erörterung einer Frage, die für die gesamte Heilquellenfrage von kardinaler Bedeutung ist: die Kombination verschiedener Ionen wirkt biologisch ganz anders und in vorderhand unübersehbarer Weise, als die der Einzelionen. So ist es dankbar zu begrüßen, daß Karl Harpuder\*) den mühseligen, aber einzig Erfolg versprechenden Weg beschritten hat, die Biochemie komplizierter Salzlösungen zu untersuchen. Er begann mit dem Wiesbadener Thermalwasser und fand, daß dieses den isoelektrischen Punkt von Albumin, Globulin und Kasein verschiebt, die Hämolyse anders beeinflußt, als Ringerlösung, und daß es die Wirkung von Amylase, Pepsin und Serumlipase steigert.

Unter den Bestandteilen der Mineralwässer haben wir noch nicht berücksichtigt die kolloide Kieselsäure und das Eisen. — Es ist durchaus möglich, daß der ersteren eine therapeutische Bedeutung (z. B. bei Tuberkulose) zukommt, zumal die Lunge das an Kieselsäure reichste Organ des Säugetierorganismus ist. Irgendwelche realen Unterlagen für diese Annahme fehlen jedoch vollkommen.

Über das Eisen in den Mineralwässern haben die letzten Jahre wichtige Feststellungen gebracht: In den Heilquellen ist das Eisen meist als Ferroion



enthalten und zwar in Form des Ferrobikarbonats. Erst beim Austritt aus dem Boden und bei Berührung mit Luft geht es in kolloides Eisenoxydhydrosol über, durch das sich das Wasser bräunlich trübt und das den braunen Absatz erzeugt. Nun neigt heute die Mehrzahl der Forscher der Ansicht zu, daß das Ferroion (nicht das Ferriion) die therapeutisch wirksame Form für eine Verwertung des Eisens im Organismus ist. — In Versuchen an jungen wachsenden Ratten haben Kochmann und Seel festgestellt, daß unter den verschiedenen Ferrosalzen wieder dem Ferrobikarbonat die günstigste Wirkung auf den Stoffwechsel zukommt, indem die gesteigerten Assimilationsvorgänge die ebenfalls gesteigerten Dissimilationsvorgänge überwiegen. Wir haben somit in den meisten eisenhaltigen Mineralwässern mit ihrem Gehalt an Ferrobikarbonat eine besonders wirksame und angenehme Form, um dem Organismus Eisen zuzuführen.

Außer der allgemein therapeutischen Wirksamkeit des Ferrobikarbonats scheinen aber dem in den Heilquellen vorhandenen Eisen noch besondere spezifische Eigenschaften zuzukommen. — Bereits in den Jahren 1913 und 1914 haben Carl Neuberg\*), sowie J. A. Mandel\*<sup>4</sup>) und C. Neuberg am Pyrmonter und am Lobensteiner Wasser gezeigt, daß das in ihnen enthaltene Eisen lichtkatalytische Wirkungen besitzt. Die in den genannten Heilquellen enthaltenen Eisenverbindungen machen wichtige Bestandteile des Organismus lichtempfindlich, so daß sie leichter oxydiert werden. Die von Baudisch und Welo angenommene besondere aktive Form des Eisens (Benzidinreaktion, Katalyse des Wasserstoffsperoxyds) scheint allerdings nicht zu existieren, sondern dem Eisen erst durch ein bestimmtes  $p_H$  bei Gegenwart von Karbonaten und anderen Salzen aufgeprägt zu werden (L. Fresenius\*), A. Eichler und H. Lederer). Ähnliches gilt für das Mangan. Das „Altern von Mineralwässern“ und der damit verbundene Verlust seiner Eisenaktivität ist also auf die Veränderung des  $p_H$  infolge Kohlensäureverlusts zurückzuführen.

Auf die Untersuchungen Harpuders\*) über die Beeinflussung der Atmung von Hefe durch Ferro- und Manganion sei hiermit hingewiesen.

Eine große Rolle in den Heilanzeigen der Badeverwaltungen spielt heute die Radioaktivität der Quellen, obgleich wir über die Wirkung der Radiumkomponente nur recht dürftig unterrichtet sind.

Bei Gicht scheinen tatsächliche Erfolge durch Behandlung mit Radiumemanation erzielt zu werden. Die Beobachtungen von Bechhold\*<sup>4</sup>) und Ziegler (vgl. S. 305) dürften dafür eine Erklärung bieten. — Ferner liegen Untersuchungen von E. Stransky\*<sup>2</sup>) über den Mineralstoffhaushalt vor (an Kaninchen), wonach unter der Einwirkung von Emanation Mineralsubstanzen, insbesondere Ca- und Phosphat-Ion eingespart werden.

Schade\*) und Kähler haben auch die Moorbäder in den Kreis ihrer Untersuchungen gezogen. Der saure und adstringierende Moorbrei paßt sich, wegen seiner kolloiden Beschaffenheit der Körperoberfläche auf die denkbar beste Weise an. Die Wärmekonvektion wird wegen seiner gallertigen Be-

schaffenheit verhindert und können dadurch besonders intensive Wärmewirkungen auf den erkrankten Körperteil ausgeübt werden. Hinzu kommt eine sehr starke Adsorptionswirkung des Moorbreis. Schade und Kähler nehmen an, daß er durch Adsorption von Uraten eine Diffusion von Uraten aus dem erkrankten Gewebe durch die Haut hindurch in den Moor zu erzielen vermag, daß Wärme- und Adsorptionswirkung kombiniert mit den übrigen günstigen physikalischen und chemischen Eigenschaften des Moorbreis seine günstigen Wirkungen bei Muskelrheumatismus und Gicht erklären.

Wir sehen somit, daß wir uns im Vorstadium einer wissenschaftlichen Balneologie befinden, die reichste Früchte verspricht. Allerdings ist noch eine ungeheure Arbeit zu leisten, ehe wir hoffen dürfen, die Wirkung aller einzelnen Bestandteile (man denke an Arsen, Lithium, Borsäure usw. usw.) zu erfassen und aus den zahllosen Kombinationen, die sich in den verschiedenen Heilquellen präsentieren, die spezifischen Wirkungen jedes Mineralwassers wissenschaftlich zu begründen, so daß der Arzt nicht mehr tastet, sondern auch die wissenschaftlichen Unterlagen für sein therapeutisches Handeln besitzt.

### Salben, Linimente.

Salben u. dgl. haben häufig nicht nur den Zweck, Wunden zu bedecken, sondern auch der Haut oder dem Organismus durch Vermittlung der Haut Heilstoffe zuzuführen. Die Haut nimmt nur solche Stoffe auf, welche in Fett löslich sind; dies haben die Untersuchungen W. Filehnes\*) und A. Schwenkenbechers\*<sup>2)</sup> dargetan.

Die kolloiden Eigenschaften der Fette verdienen unsere Aufmerksamkeit. So beruhen z. B. die kühlenden Eigenschaften des Cold Cream auf seinem Wasserbindungsvermögen; dasselbe nimmt ca. 28% Wasser auf. Letzteres bildet darin offenbar die disperse Phase. In noch viel höherem Grade kommt die „Hydrophilie“ dem Wollfett zu, welches gereinigt unter dem Namen Lanolin in den Handel kommt und als Grundlage für Salben dient. Wir sahen, daß durch das hydrophile Lecithin wasserlösliche, fettunlösliche Stoffe, wie z. B. Zucker, in Fetten löslich werden. Auf diese Eigenschaft dürfen wir es vielleicht zurückführen, wenn es gelingt, durch Vermittlung von Salben Arzneistoffe durch die Haut in den Körper einzuführen, für die die Haut sonst impermeabel ist.

P. G. Unna\*<sup>2)</sup> wies nach, daß der hydrophile Anteil des Wollfettes die Oxycholesteringruppe ist. 5 Teile dieses letzteren mit 95 Teilen Unguentum paraffini gemischt vermögen noch 100% Wasser zu binden (es kommt unter dem Namen Eucerin in den Handel).

Salben, Linimente u. ä. sind also Emulsionen, bei denen meist das Lipoid die äußere, Wasser bzw. wässrige Lösung die disperse Phase ist. In vielen Fällen werden auch dreiphasige Emulsionen (vgl. S. 3) in der Heilkunde und Kosmetik verwendet, wobei Pulver wie Zinkoxyd, Quecksilberoxyd, Stärke u. dgl. als Vermittler dienen. — R. E. Liesegang\*) und A. Abelmann empfehlen Kieselsäure als Salbengrundlage.

## Kapitel XXIII.

### Mikroskopische Technik.

Zu den wichtigsten Aufgaben des Biologen und Mediziners gehört die mikroskopische Untersuchung von Organismen und Organbestandteilen. Dabei ist es ihm vor allem darum zu tun, aus der Form Rückschlüsse auf die Natur des untersuchten Objektes, auf sein normales oder krankhaft verändertes Aussehen zu ziehen.

Hierin ist man außerordentlich weit gekommen, während man in der chemischen Deutung der angewandten Methoden noch in den ersten Anfängen steckt.

Um ein Objekt tauglich zur mikroskopischen Untersuchung zu machen, muß man es dünn auf einem Glasträger (Objektträger) ausbreiten und erforderlichenfalls durchsichtig machen. Bei einzelligen Wesen (Bakterien, Protozoen usw.) bedarf es dazu keiner weiteren Vorbereitung.

Will man auf Bakterien untersuchen, so genügt es, die Partien, welche in Betracht kommen, mit einer Platinöse auf einem Objektträger fein auszustreichen, bei mäßiger Wärme zu trocknen und das Eiweiß zu koagulieren, indem man den Objektträger durch die Bunsenflamme zieht. Bei der Intensität, mit der sich Bakterien und Kokken in basischen Farbstoffen (Methylenblau, Karbolfuchsin usw.) anfärben, ist es meist leicht, sie in dem übrigen strukturlosen Koagulum zu erkennen.

Organe höherer Pflanzen und Tiere jedoch müssen zerfasert werden, oder es sind dünne Schnitte von ihnen anzufertigen.

Das untrüglichsste Objekt ist natürlich der lebende Organismus, wie wir ihn z. B. im hängenden Tropfen, in der feuchten Kammer, dem Objektischaquarium von J. Cori usw. beobachten; auch an höheren Tieren kann man manches lebend mikroskopisch untersuchen, indem man einen mit dem Tier in Verbindung stehenden Organteil so ausspannt, daß er durchsichtig wird; so beobachtet man z. B. den Blutkreislauf der Lunge an der Schwimmhaut des Frosches.

Weit häufiger bietet sich die Gelegenheit zur Untersuchung überlebenden Materials. In dem Moment, in dem das Tier selbst tot ist, brauchen bestimmte Organe oder Zellen noch keineswegs abgestorben zu sein. Ich erinnere daran, daß man das Herz aus einem Tier herausnehmen und durch geeignete Maßnahmen für längere Zeit zum Schlagen bringen kann. Ähnlich kann man auch den Darm, den Uterus, Nerven, ja sogar das Gehirn eine Zeitlang außerhalb des Tiers überlebend erhalten. Leukozyten von Warmblütern zeigen noch nach halben Tagen Protoplasmabewegungen, wenn man sie bei 37° beobachtet. — Selbstverständlich muß es in einem Medium geschehen, in dem weder Quellung noch Schrumpfung erfolgen. Reines Wasser ist dazu stets ungeeignet, am besten eine Salzlösung, die in ihrer Zusammensetzung möglichst derjenigen nahe kommt, die das Organ durchspült.

Wenn auch der lebende oder überlebende Organismus ein ungefälschtes mikroskopisches Bild gibt, so ist doch seine Beobachtung einerseits nur selten zu ermöglichen, andererseits bleiben uns viele Einzelheiten verborgen, da die Lichtbrechung der verschiedenen Zellbestandteile nahezu die gleiche ist. — Wir werden daher die Organe zerkleinern und evtl. färben müssen.

Bedingt schon der Zelltod Veränderungen in der Struktur, so können diese bei den zu beschreibenden chemischen Manipulationen einen Grad annehmen, der zu den schwersten Täuschungen Veranlassung gibt. Nur vollkommenste Unkenntnis kolloidchemischer Vorgänge erklärt es, daß künstlich entstandene Flockungen, Gerinnsel, Querstreifen (bei Behandlung mit Silbernitrat und Kaliumbichromat) usw. als wesentliche Zellbestandteile gedeutet wurden, und es ist schade, daß zahlreiche mühevollen Untersuchungen infolgedessen als bloße Makulatur zu betrachten sind. — Es ist das hohe Verdienst A. Fischers und Walther Bergs, sowie von Th. v. Wasielewski, auf diese Fehldeutungen hingewiesen zu haben. So unterscheidet A. Fischer Reagentien, welche Granula (Körnungen) und solche, welche Gerinnsel bilden, W. Berg macht noch auf diejenigen aufmerksam, welche granulierten Häute und Hohlkörper erzeugen.

Wenn wir nun, wie von Obigen nachgewiesen wurde, mit verschiedenen Reagentien am selben chemischen Körper verschiedene Bildungen erhalten, und umgekehrt mit demselben chemischen Stoff an verschiedenen Körpern dasselbe mikroskopische Bild erzeugen, so müssen sich bei genau gleicher Versuchsanordnung auch hieraus wertvolle Rückschlüsse ziehen lassen. Sie werden sich zwar kaum für die Formbestimmung verwenden lassen, wohl aber für die Beurteilung der kolloiden Natur des untersuchten Objekts, ein weites, unbebautes und zukunftsreiches Feld für den Kolloidforscher!

Die Vorbereitungen zur mikroskopischen Untersuchung des toten Materials zerfallen in das Mazerieren und Isolieren, Fixieren und Härten, Entkalken, Entfärben, Einbetten, Schneiden und Aufkleben und schließlich in das Färben der Präparate.

### **Mazeration und Isolation**

haben den Zweck, die ein Organ zusammensetzenden Bestandteile (Zellen) voneinander loszulösen, auf diese Weise den Zusammenhang zu erkennen und die isolierte Zelle zu untersuchen. — Zur Lockerung des Zusammenhangs legt man die Objekte (je nach der Natur derselben) in 15—35%igen mit Wasser verdünnten Alkohol oder in physiologische Kochsalzlösung, die auf 1 Liter 2 ccm 40%igen Formaldehyd enthält, oder in Chromsäure von 0,1% bis 0,005%; auch Osmiumsäure von 1%, verdünnte Pikrinsäurelösung, 20%ige Salpetersäure, reine Salzsäure, Eau de Javelle und viele andere sind für spezielle Zwecke empfohlen worden.

Offenbar handelt es sich bei den ersteren darum, durch verschiedene Schrumpfung der verschiedenen Zellbestandteile den Zusammen-

hang zu lösen, denn wir werden sehen, daß dieselben Stoffe in anderen Konzentrationen wiederkehren, wenn es sich um Fixieren und Härten handelt. Stoffe, wie 20%ige Salpetersäure, reine Salzsäure usw. verändern offenbar die Kittsubstanzen chemisch. In ähnlicher Weise war die Einwirkung von Verdauungsflüssigkeiten (Pepsin-Salzsäure, Pankreatin) gedacht, doch scheinen sie sich nicht als befriedigend zu erweisen.

Nach erfolgter Mazeration genügt zuweilen ein kräftiges Schütteln des behandelten Objekts, um es zum Zerfall zu bringen, oder man zerzupft es mit Nadeln oder derbem Pinsel auf einem Objekträger.

### Fixieren und Härten.

Während die vorher beschriebenen Methoden uns ermöglichen, Einzelbestandteile eines Gewebes zu erkennen, erlauben sie nicht das Nebeneinander der Gewebsbestandteile, ihren Zusammenhang, kurz den ganzen Gewebebau zu studieren. Um zu diesem Ziel zu gelangen, muß man feine Schnitte von einem Gewebe herstellen und diese eventuell färben. Ehe man jedoch diese Prozeduren vornehmen kann, ist es in vielen Fällen nötig, das betreffende Objekt vorher zu fixieren und zu härten. — Das Fixieren hat den Zweck, die teils flüssigen, teils halbflüssigen Bestandteile so festzulegen, daß sie sich nicht mehr verändern, nicht quellen, schrumpfen, Gerinnsel geben oder dgl., daß ihr Aussehen möglichst das gleiche bleibt wie im lebenden, mindestens im frischen Zustand, und daß dieser Zustand auch bei allen späteren Manipulationen bewahrt bleibt. — Durch das Fixieren ist zwar das Verhältnis der verschiedenen Gewebselemente festgelegt, aber häufig ist das Objekt zum Schneiden noch zu weich. Es muß deshalb noch einer besonderen Prozedur, dem Härten, unterworfen werden, wenn man nicht vorzieht, das durch flüssige Kohlensäure gefrorene Objekt zu schneiden.

Kolloidchemisch betrachtet, müssen wir uns die Gewebe bestehend denken aus 1. irresolublen, wenig elastischen Gelen, 2. aus resolublen elastischen Gelen, 3. aus Solen; Zwischenstufen aller Art werden jedenfalls vorhanden sein.

Das Fixieren bezweckt also, sämtliche Bestandteile vollkommen unlöslich, unschrumpfbar und unquellbar zu machen, die Sole sind in den Gelzustand zu überführen. Eine Quellung oder Schrumpfung darf aber auch während der Fixierung nicht eintreten. Ferner sollen die Objekte sich schließlich gut färben lassen, also in ihren chemischen Eigenschaften nicht zu sehr verändert sein. Das Problem scheint nahezu unlösbar. Um ein Analogon heranzuziehen: jedermann weiß, welche außerordentlichen, häufig unüberwindlichen Schwierigkeiten es bietet, einen Metalldraht in ein Glasrohr einzuschmelzen; wegen der verschiedenen Zusammenziehung beim Abkühlen (Schrumpfen) treten meist Sprünge auf. Nun stelle man sich vor, wie ungeheuer kompliziert das Problem wird, sobald drei, vier, ja vielleicht ein Dutzend zusammengeschweißte Bestandteile einer Manipulation unterworfen werden, unter der sie sich verschieden verhalten müssen. — Diese

einfache Überlegung lehrt uns, daß wir von einem fixierten und gehärteten Gewebestück eigentlich nie erwarten dürfen, daß es dasselbe Bild wie im Leben zeigt. Nur durch Vergleich von nach verschiedenen Methoden behandelten Stücken werden wir erkennen, was normal, was durch die Fixierung hinzugekommen ist; aber auch an veränderten Stücken können wir sehen, wo die Stellen geringsten Widerstands sind, wo Ungleichheiten bestehen; unter Anwendung einer vorsichtigen Kritik werden wir also auch aus solchen Stücken, die der Histologe als verdorben bezeichnen würde, viel lernen können.

Das Fixierungsmittel darf sich natürlich nicht selbst den Weg verlegen. Will man massige Organe, z. B. ein Gehirn, eine Leber fixieren, so hat die Fixierungslösung große Wege bis in den Mittelpunkt zurückzulegen; würde sie bereits an der Peripherie Schrumpfungen oder Niederschläge erzeugen, so wären die Diffusionswege von vornherein versperrt, sie könnte nie bis zum Zentrum gelangen, wenn man auch, wie es bei solchen Objekten vorkommt, sie wochenlang in der Flüssigkeit liegen ließe. Es ist erklärlich, daß bei solchen massigen Organen die zentralen Teile trotzdem eine andere Fixierung zeigen, als die peripheren.

Wir begreifen auch, daß die Temperatur eine große Rolle spielt, sie bedingt nicht nur die Diffusionsgeschwindigkeit, sondern beherrscht auch die Koagulationsvorgänge.

Wo angängig, wird man somit die Objekte möglichst klein wählen und sie in möglichst große Mengen Fixierungsflüssigkeit bringen (das 50- bis 100fache des Objektvolumens), damit keine zu erhebliche Verdünnung stattfindet, die Wirkung also eine stets gleichmäßige ist; bei längerer Dauer der Fixierung wird man die Flüssigkeit von Zeit zu Zeit erneuern.

Unter den Fixierungsmitteln spielen gewisse Elektrolyte (Chromsäure, Bichromate, Quecksilberchlorid, Pikrinsäure u. a.) eine große Rolle; in zu verdünnten Lösungen wirken sie quellend, in zu konzentrierten schrumpfend. C. Dekhuyzen und W. Stoeltzner stellten deshalb „isotonische“ Lösungen her, die weder Quellung noch Schrumpfung bewirken sollen. Die genannten Forscher gingen offenbar, wie sich aus ihrer Ausdrucksweise ergibt (hypertonische, hypotonische), von Vorstellungen aus, die sich an die Lehre vom osmotischen Druck anlehnen, was ja nur in ganz beschränktem Maße zutrifft. — Vor dem Stadium der eigentlichen Fixierung gibt es das einer umkehrbaren Gelbildung, d. h. das Organ oder der Organismus sind zwar unbeweglich geworden; bringt man es bzw. ihn jedoch wieder in sein natürliches Milieu, so erholt es sich wieder. M. A. van Herwerden\*<sup>3</sup>) hat dies an verschiedenen Fixierungsmitteln (Formol, Pikrinsäure, Sublimat u. a.) nachgewiesen. Es hängt von der geeigneten niederen Konzentration und dem richtigen Zeitintervall ab, wenn man das Stadium der umkehrbaren Gelbildung treffen will. —

Es wäre eine dankbare Aufgabe, die ganze Praxis der Fixation einmal vom kolloidchemischen Standpunkt aus zu behandeln; daraus würden sich zweifellos eine Reihe der wertvollsten neuen Fixierungsmethoden für den

Histologen ergeben. — Man würde dann auch zu festeren Regeln kommen, warum die eine Lösung sich besser für Seetiere, die andere besser für Säugerorgane usw. eignen. — Es ist ja klar, daß allein schon durch den verschiedenen Elektrolytgehalt verschiedener Tiere und Pflanzen die Wirkung des gleichen Fixierungsmittels verschieden, je nach den verschiedenen Organismen, ausfallen muß.

Aus dem früher Gesagten ergibt sich bereits, daß alkalische Lösungen für die Fixierung nicht in Betracht kommen, da sie nur quellend wirken. Von Salzen scheiden die der Leichtmetalle aus, da sie meist nur reversible Gele bilden; hingegen kommt einigen Schwermetallsalzen, sowie Säuren, besonders aber den sauren Mischungen eine hohe Bedeutung zu. Viele besitzen eine oxydative Wirkung, wodurch die organische Substanz ihre Quellbarkeit verliert<sup>1)</sup>.

**Säuren** haben offenbar den Zweck, die Sole in Gele überzuführen; da aber gleichzeitig eine chemische Veränderung eintreten muß, so sind nicht alle Säuren verwendbar, auch müssen sie stets in höheren Konzentrationen angewendet werden. — Wir vermissen unter den Fixierungsmitteln die Salzsäure und Schwefelsäure (letztere wenigstens ungemischt), hingegen finden wir häufig die

Salpetersäure in Konzentrationen von 2—10%. — Ihre Verwendbarkeit ist keine allgemeine, sie zerstört häufig Farbstoffe. Für Organe mit epidermoidalem Überzug ist Salpetersäure ungeeignet, da sich die geschichteten Epithelien blasenförmig von ihrer Unterlage ablösen.

Chromsäure ist das älteste (1840 von Hannover eingeführt) und verbreitetste Fixierungs- und Härtungsmittel für Zellsubstanz und Kern. Sie wird in Konzentrationen von  $\frac{1}{3}$ % steigend bis zu 1% angewandt. Es empfiehlt sich, die Einwirkung im Dunkeln vorzunehmen, da bei Tageslicht eine derartige Gerbung der Peripherie eintritt, daß die Chromsäure nur noch sehr langsam eindringt, auch bilden sich leicht im Präparat amorphe Niederschläge.

Die in Chromsäure oder ihren Salzen fixierten Objekte werden mit der Zeit grün (Reduktion zu Chromoxyd) und lassen sich schlecht färben. Vorschläge zur Regeneration der Färbbarkeit sind von verschiedenen Seiten gemacht worden (L. Edinger und F. Mayer, B. Rawitz).

Osmiumsäure, 0,5—2%ig, wird besonders zur Fixierung von Protoplasma und Kern empfohlen. Sie ist fettlöslich und vermag infolgedessen in die lebende Zelle zu gelangen. Doch dringt sie nicht weit ein und ist deshalb nur für kleine bzw. dünne Objekte verwendbar. Neben der Fixierung geht eine Schwärzung insbesondere der Fette und auch einiger anderer Substanzen einher (Reduktion zu kolloidem Osmium). — Die Urteile über die

<sup>1)</sup> Wer Fixierungen praktisch ausführen will, muß sich an genaue Vorschriften halten, wie sie in der Literatur zu finden sind; man muß wie nach einem Kochrezept arbeiten. Hier können nur einige allgemeine Gesichtspunkte gegeben werden.

Verwendbarkeit der Osmiumsäure gehen weit auseinander; während viele sie schätzen, nennt A. Fischer sie, auf Grund seiner Studien an künstlichem Material, ein schwaches und unvollständiges Fällungsmittel, nur auf sauer reagierende Gebilde wirke sie fällend.

Essigsäure allein (in Konzentrationen bis zu 1%) wirkt quellend, eignet sich aber in Kombination mit solchen Reagentien, die Schrumpfung verursachen, besonders zur Fixierung von Kernstrukturen.

Trichloressigsäure (5%—10%) dringt rasch ein, zerstört die feinsten Strukturverhältnisse von Zellsubstanz und Kern, fixiert jedoch gut Zentrosomen, Chromosomen und Spindeln. Da fibrilläres Bindegewebe in Trichloressigsäure stark quillt, so sind die Präparate sofort in absoluten Alkohol zu legen.

Pikrinsäure überführt nicht alle Sole und reversible Gele in irreversible. Das geht aus den Angaben A. Fischers hervor, der zeigte, daß Fällungen mit Pikrinsäure von Wasser wieder gelöst werden, was von Histologen aus ihren Erfahrungen an natürlichem Material bestätigt wird. — Erst in Kombination mit anderen Säuren (Essigsäure, Chromsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Osmiumsäure) gewinnt die Pikrinsäure ihre Bedeutung für die Fixierung und wird hier sehr gelobt.

Da die Pikrinsäure lipoidlöslich ist und mit Farbbasen unlösliche Farbsalze bildet, eignet sie sich besonders zur Fixierung bei vitaler Färbung.

**Salze.** Unter diesen erfreuen sich neben den Chromaten die Chloride einer besonderen Beliebtheit. Ich möchte dies ihrem leichten Diffusionsvermögen zuschreiben und der Tatsache, daß das Chlorion in bezug auf Quellen und Schrumpfen ziemlich in der Mitte steht.

Kupferchlorid und Kupferazetat sollen sich für zarte niedere Pflanzen eignen; dieselben werden nur selten angewandt.

Quecksilberchlorid in konzentrierter wässriger Lösung eignet sich gut zum Fixieren tierischer Präparate. Bei der Fixierung von Leukozyten habe ich sehr gute Erfahrungen damit gemacht. Es ist nicht zu gebrauchen für Mollusken aller Art und für Süßwasserkrustaceen; auch für Pflanzenzellen scheint es sich weniger zu eignen. Es vermag in die lebende Zelle einzudringen; deshalb ist es auch zum Fixieren des Farbstoffs bei vitaler Färbung geeignet. (Vgl. Bechhold\*) und Kraus, Sublimathärtung und Sublimathämolyse.)

Platinchlorid  $\frac{1}{10}$ —1%, Palladiumchlorür 0,1%, Iridiumchlorid werden für spezielle Zwecke (meist in Mischungen) angewendet.

Eisenchlorid in alkoholischer Lösung wird für pelagische Seetiere empfohlen.

Kaliumbichromat wird als reine Lösung nur selten angewandt, da es die Strukturen stark verändert, hingegen ist es in Mischung mit anderen Substanzen (mit Essigsäure für Zellsubstanz- und Kernstrukturen; mit Natriumsulfat für das Zentralnervensystem; mit Kupfersulfat für voluminöse Objekte; mit Sublimat usw.) ein sehr beliebtes Fixierungsmittel.



### Nichtelektrolyte.

**Alkohol.** Während verdünnter Alkohol Schrumpfung bewirkt, erreicht man bei kompakten Gebilden (Milz, Nieren, Verdauungsdrüsen usw.) mit absolutem Alkohol (nicht unter 99,5 %) eine Fixierung ohne Schrumpfung. Die Erklärung dürfte wohl darin zu suchen sein, daß die Wirkung des Alkohols eine doppelte ist: eine ausfällende und eine chemische. Letztere, welche die Umwandlung von Solen und reversiblen Gelen in irreversible Gele zur Folge hat, braucht eine gewisse Zeit, und zwar um so mehr, je verdünnter der Alkohol ist; man muß also trachten, die chemische Wirkung möglichst zu beschleunigen, d. h. konzentrierten Alkohol zu verwenden. — Die doppelte Wirkung des Alkohols läßt sich leicht demonstrieren. Gießt man eine Eiweißlösung in Alkohol, so tritt eine massige Ausflockung ein, die sich beim Verdünnen mit Wasser wieder löst; je länger man jedoch mit dem Verdünnen wartet, desto weniger löst sich, desto weiter ist der chemische Koagulationsprozeß vorgeschritten. Außer Äthylalkohol verwendet man zuweilen auch Methylalkohol.

**Formaldehyd** (Formol oder Formalin). Die käufliche 40% ige wässrige Formollösung wird gewöhnlich mit Wasser auf das 10fache verdünnt; wenn man also von 10% iger Formollösung spricht, so ist damit ein Gehalt von 4% Formaldehyd gemeint. Eine solche Lösung eignet sich vorzüglich zur gleichmäßigen Fixierung und Konservierung kompakter Organe (Leber, Gehirn); weniger empfehlenswert ist sie für feinste Zell- und Kernstrukturen. Eine 4% ige Formaldehydlösung ist das beste Konservierungsmittel des Forschers auf wissenschaftlichen Reisen, jedoch zum Fixieren wenig geeignet. Die Färbbarkeit läßt nach Formolfixierung oft zu wünschen übrig. — Die hervorragenden Eigenschaften des Formols sind wohl darin begründet, daß es chemisch sehr reaktionsfähig, leicht diffusibel ist und von der organischen Substanz fast gar nicht adsorbiert wird. — Der chemische Prozeß der Gerbung, der mit der Fixierung viel Ähnlichkeit hat, tritt bei ihm viel reiner in die Erscheinung als bei

Tannin und Pyrogallussäure, bei denen der chemischen Veränderung eine Adsorption vorausgeht. — Allein werden diese beiden Stoffe fast gar nicht angewandt; man läßt sie zuweilen der Osmiumfixierung folgen.

Im Vorhergehenden haben wir die wichtigsten Stoffe kennen gelernt, welche zur Fixierung dienen. In der Praxis jedoch werden sie meist in Mischungen verwandt. Man verwendet Chromsäure — Essigsäure, Kaliumbichromat — Sublimat — Eisessig, Salpetersäure — Kaliumbichromat, Osmiumsäure — Kaliumbichromat, Chrom- — Pikrin- — Salpetersäure, Alkohol — Eisessig usw. usw. Der Vorschriften gibt es Legion, jede chemische Überlegung fehlt, es sind „Kochrezepte“. Für eine wirklich wissenschaftliche „Fixierungslehre“ müßte zunächst einmal der Zustand der betreffenden Lösungen berechnet, teilweise die Unterlagen sogar erst experimentell beschafft werden, und dann erst wäre man in der Lage, ihre Wirkung auf Kol-

loide zu bestimmen. Es fehlt also vorderhand noch so ziemlich alles, um aus diesem Wust von Vorschriften zu rationellen Methoden zu gelangen.

### Härtung.

Der Fixierung folgt die Härtung. Man verwendet dafür fast ausschließlich Alkohol, mit dem man sich einschleicht, d. h. man beginnt mit 50%igem Alkohol, verstärkt dann um 10% bis man bei 96%igem Alkohol angelangt ist. Ein vorheriges Auswaschen des Fixierungsmittels ist nur da erforderlich, wo es mit Alkohol Fällungen gibt.

Um das gehärtete Präparat mit dem Rasiermesser oder Mikrotom in feine Schnitte zu zerlegen, muß es häufig eingebettet werden. Bei Gebilden mit Kalk-, Kiesel- oder Chitineinlagerungen sind diese durch geeignete Säuren vorher zu entfernen. Die Schnitte sind schließlich aufzukleben. — Mit allen diesen Manipulationen können wir uns nicht näher befassen, sie sind rein technischer Natur.

Höchst wichtig für uns ist jedoch

### Das Färben.

Das ungefärbte Präparat ist in den meisten Fällen so gleichmäßig durchsichtig, daß die Unterscheidung feinerer Strukturen nur schwierig, ja meist unmöglich ist. — Um die Form der einzelnen Gebilde leicht zu erkennen, bedient sich deshalb der Histologe der Färbung. Ihm ist es, wie gesagt, vor allem um eine Klassifizierung nach morphologischen Verhältnissen zu tun: um Zellen zu sehen, genügt häufig die Färbung der Kerne; Zellteilung, Spermatogenese, Sekretion erfordern wieder besondere Färbemittel.

Merkwürdigerweise sind die Schlüsse, welche man aus der Färbung auf die chemische und physikalische Natur der gefärbten Substanz ziehen kann, nur von Wenigen berücksichtigt. — Die Fortsetzung dieser von P. Ehrlich, P. G. Unna, Bethe, v. Möllendorf, Keller und Schullmann inaugurierten Forschungen wäre von höchster Bedeutung, denn die Färbung ist ja vorbildlich für die Wirkung der Arzneistoffe, der Toxine, der Desinfektionsmittel usw.

### Theorie des Färbeprozesses.

Während sich früher die Vertreter der chemischen und der physikalischen Theorie des Färbens lebhaft bekämpften, erkennt man heute, daß sich der Vorgang des Färbens nicht nach einem Grundgesetz regelt, sondern daß verschiedene Faktoren dabei komplizierend eingreifen, wobei sowohl die Verschiedenheiten der Farbstoffe, als der zu färbenden Materialien reiche Variationen ermöglichen.

Otto N. Witt stellte die Theorie auf, daß der Farbstoff in der Faser eine feste Lösung bilde, eine Annahme, die als abgetan galt, als G. v. Geor-

gievics\*) zeigte, daß die Aufnahme von Farbstoffen den Gesetzen der Adsorption folge. Als Vertreter dieser Anschauung sind vor allem J. R. Appleyard, und J. Walker, W. Biltz, H. Freundlich und G. Losev und L. Pelet-Jolivet\*) zu nennen. Nach ihnen besteht kein prinzipieller Unterschied z. B. zwischen der Adsorption von Ameisensäure durch Blutkohle oder von Indigokarmin durch Seide. — Was für die Textilfaser gelte, dürfe ohne weiteres auch für sonstige tierische und pflanzliche Gewebe angenommen werden.

Der Verlauf der Adsorptionskurve bedingt, daß aus einer sehr verdünnten Farblösung im Verhältnis viel mehr Farbstoff entzogen wird, als aus einer konzentrierteren, eine Beobachtung, die sich jedem, der Färbversuche anstellt, aufdrängt. Immerhin sollte man annehmen, daß, falls nur Adsorptionsvorgänge im Spiel wären, die gesamte Farbe durch genügendes Auswaschen wieder entfernt werden könnte, d. h. daß der Prozeß reversibel ist; dies steht bekanntlich im Widerspruch zu den Tatsachen. In den meisten Fällen echter Färbungen bedingen sekundär verlaufende chemische Prozesse zwischen Farbstoff und Faser die Verfestigung.

Diese feste Bindung zwischen Farbstoff und Faser ist es, welche die Vertreter der chemischen Färbetheorie (M. Heidenhain, E. Knecht, W. Suida und seine Schüler) hauptsächlich zugunsten ihrer Theorie anführten. Sie sagten etwa: Die Textilfaser ist eine komplizierte organische Substanz, die mit einem Farbsalz sich wie jedes andere Salz umsetzt; das Resultat dieser Umsetzung ist einerseits eine unlösliche Verbindung (Textilfaser — Farbstoff), andererseits eine lösliche Verbindung, die in die Flotte übergeht, z. B.



Die Schwäche in der Beweisführung der chemischen Theorie besteht darin, daß man die chemische Konstitution des Adsorbens, also der Faser (Seide, Wolle, Baumwolle usw.) nicht kennt, daß man nicht weiß, ob und welche chemischen Gruppen für eine Farbstoffbindung in Betracht kommen. — H. Bechhold hat deshalb versucht, an einer Stoffgruppe, deren Konstitution ganz genau bekannt ist, diese Frage zu lösen, nämlich an Naphthalin  $C_{10}H_8$ , Naphthylamin  $C_{10}H_7(NH_2)$ , Naphthol  $C_{10}H_7OH$  und Amidonaphthol  $C_{10}H_6OHNH_2$  als Adsorbens. Das Ergebnis dieser Versuche ist auf S. 31 wiedergegeben und zeigt, daß saure Gruppen besonders Farbbasen, basische Gruppen Farbsäuren fixieren, und daß das amphotere Amidonaphthol sich mit sauren wie basischen Farben sehr gut anfärbt.

Die Vertreter der Adsorptionstheorie betonen, daß die Farbsalze vielfach in Lösung stark hydrolysiert sind, daß es also nur der Adsorption der Farbbase oder Farbsäure, aber keiner chemischen Wechselwirkung mehr bei der Färbung bedarf, zumal Faser, sowie häufig auch der Farbstoff Kolloide von entgegengesetzter Ladung sind, die sich gegenseitig ausflocken. Zugunsten dieser Anschauung spricht es auch, daß eine Farblösung um so besser färbt, je kolloider sie ist. Die zahlreichen kleinen Zusätze, welche bei histo-

logischen Farblösungen in Anwendung kommen (Methylenblau mit Spuren Alkali, Gentianaviolett mit Anilinwasser u. a.), haben meist den Zweck, aus der echten Lösung eine weniger disperse zu erzielen.

In der technischen Färberei, die man bei den bezüglichen theoretischen Studien hauptsächlich zugrunde gelegt hat, spielen ebenfalls Elektrolytzusätze (Kochsalz, Glaubersalz usw.) eine erhebliche Rolle, die den Quellungszustand des Gewebes und die Ausflockungsneigung des mehr oder minder kolloiden Farbstoffes stark beeinflussen.

Schließlich sei noch auf einen Punkt hingewiesen, den die Vertreter der Adsorptionstheorie geltend machen. Auch in den Fällen, in denen eine hydrolytische Spaltung nicht nachweisbar ist, bemerkt man häufig, daß mit der Farbstoffaufnahme — nicht nur bei der Textilfaser, sondern auch bei der Adsorption durch Kohle und Silikate — eine Spaltung des Farbsalzes einhergeht (nachgewiesen für Kristallviolett, Fuchsin u. a.), wobei, es gilt dies hauptsächlich für basische Farbstoffe, das Kation (die Farbbase) an das Adsorbens tritt, das Anion in die Lösung geht.

Derartige Vorgänge wurden zuerst von J. M. van Bemmelen bei der Adsorption von Kaliumsulfat durch Mangandioxydhydrat nachgewiesen; man findet nachher freie Schwefelsäure in Lösung, während KOH adsorbiert ist. Masius\*) hat für die allerdings stark hydrolysierten Anilinsalze nachgewiesen, daß mehr Anilin als Säure von Kohle adsorbiert werden.

Zur Erklärung dieser Spaltungsvorgänge, insbesondere beim Färbe-prozeß, ist anzunehmen, daß das leicht adsorbierbare Farbion ein bereits vorhandenes und adsorbiertes, jedoch wenig adsorptionsfähiges Kation, K, Na oder dgl. verdrängt.

Die Forschungen der letzten Jahre haben nun bewiesen, daß der Färbeprozess sich nicht nach einem einheitlichen Schema erklären läßt, sondern daß je nach der Wahl der Faser und des Farbstoffs die eine oder die andere der hier geschilderten Möglichkeiten in den Vordergrund tritt. — In Modellversuchen zeigte K. Brass\*), daß phenolartige aromatische Verbindungen (Brenzkatechin, Hydrochinon usw.) von Zellulose nach dem Lösungsgleichgewicht aufgenommen werden, während sich die Aufnahme von Salizylsäure und Pikrinsäure als Adsorption kennzeichnet. — Die Färbung von Azetatseide durch geeignete Farbstoffe erfolgt derart, daß die Farbstoffpartikel sich in den ersten 3 Minuten an der Seidenfaser anhäufen und dann darin lösen (s. Abb. 87) (vgl. Eichengrün\*). Auch bei der Aufnahme von Nitranilin durch Azetatseide, Nitrozellulose, Wolle und Naturseide erfolgt Lösung, d. h. Verteilung wie zwischen zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten. — Die Erkenntnis des Feinbaues der Faserstoffe durch das Röntgendiagramm hat weitere Einblicke in die Färbeprozesse vermittelt, die wir hauptsächlich Kurt H. Meyer\*<sup>1</sup>) und H. Mark verdanken.

K. H. Meyer sagt etwa folgendes: Bei der Färbung von Fasern überlagern sich chemische Bindung (Salzbildung) und Lösungsvorgänge. Bei den tierischen Fasern (Wolle mehr als Seide) überwiegt die chemische Bin-

derung, bei den pflanzlichen der Lösungsvorgang. Der Nachweis einer „Adsorptionskurve“ für die Aufnahme von Farbstoff durch eine Faser ist lediglich der formelle Ausdruck für die Überlagerung mehrerer Prozesse. Bei der „chemischen Reaktion“ reagiert jede einzelne Molekel, dies gilt insbesondere für



nach 30 Sekunden

nach 3 $\frac{1}{2}$  Minuten

nach 15 Minuten



nach 1 Stunde

Abb. 87.

Färbung von Azetatseide mit 1,4-Amino-oxy-Anthrachinon (nach V. K a r t a s c h o f f).

Wolle gegen saure Farbstoffe. Bei der „Adsorption“ reagiert nur die Oberfläche. Sind die „Einzelteilchen, welche die innere Oberfläche der Faser bilden“, identisch mit den auf andere Weise festgestellten „Molekeln“ der Faser, so kann man, sagt K. H. Meyer\*<sup>2</sup>), von einer „Lösung“ sprechen. Besitzt aber eine Faser, wie z. B. Seide, teilweise kristalline Struktur, so wird sich nur die Oberfläche der einzelnen Kristallite anfärben, während das Innere des Kristallits sich der Reaktion entzieht: man erhält formell eine

Adsorptionskurve für den Färbevorgang. — In diesem letzteren Fall wird also die Menge des aufgenommenen Farbstoffes wesentlich von der Größe der Kristallite und der sie verbindenden Kittsubstanz abhängen. Die Größe der Kristallite ist aber bei den Zellulosefasern je nach Entstehung und Behandlung sehr variierbar und die Oberfläche der einzelnen Kristallite kann auch chemisch verändert werden (z. B. durch Denitrierung, Merzerisation od. dgl.). Somit ist der Färbevorgang bei solchen Fasern ein höchst komplizierter Prozeß, der in Wahrheit aus chemischer Reaktion und Lösung besteht, sich aber formell als eine Adsorptionskurve darstellt. — Ähnlich lassen sich die Ergebnisse von Chapman\*); Greenberg und C.L.A.Schmidt bei ihren Studien über Farbbindung durch Proteine deuten.

Besonders überzeugend für den Übergang einer Lösung oder Adsorption in eine chemische Bindung erscheint mir die Metachromasie. Damit bezeichnet der Histologe nach Ehrlich die Erscheinung, daß ein chemisch einheitlicher Farbstoff verschiedene Gewebselemente mit verschiedenem Farbton färbt. Das Modell für diesen Vorgang haben wir S. 32 kennen gelernt. Die blaue Kongosäure wird nach Wedekind\*) und Rheinbold von basischen Hydrogelen wie Zinkoxyd, Aluminiumoxyd usw. blau adsorbiert und geht dann eine rote chemische Verbindung mit dem Hydrogel ein.

Fassen wir nochmals kurz die Ergebnisse der bisherigen Forschungen über den Färbeprozess mit basischen und sauren Farbstoffen zusammen, so ergibt sich folgendes: Der Farbstoff reichert sich durch die Wirkung der Grenzflächenkräfte an der äußeren und inneren Grenzfläche des Gewebes an. Im nächsten Stadium folgt eine Lösung des Farbstoffs in dem Gewebe. Zwischen sauren Farbstoffen und tierischem Gewebe erfolgt eine Verfestigung durch chemische Bindung.

Für die Frage der Zellfärbung kommt jedoch nicht nur die chemische Natur von Zellbestandteil und Farbstoff in Betracht, es müssen auch die physikalischen Vorbedingungen gegeben sein. Diese können sein: 1. die elektrische Ladung des zu färbenden Objekts. — Da wir diese nicht kennen, müssen wir Rückschlüsse darauf aus der Färbbarkeit bei verschiedenem  $p_H$  der Farblösung machen. — 2. die Dispersität der Farblösung. — 3. Die Struktur (Dichte) der Gewebselemente. — Diese Eigenschaften sind die Vorbedingungen für das Eindringen des Farbstoffs.

A. Pischinger untersuchte die Abhängigkeit der Färbung von dem  $p_H$  und fand, daß Proteine und Gewebe bei einer ihnen eigentümlichen Wasserstoffionenkonzentration einen raschen Verlust ihres Farbbindungsvermögens erleiden. Diese Zone ist die des isoelektrischen Punktes. Es läßt sich somit aus der Beobachtung der Färbbarkeit in Zusammenhang mit der  $p_H$ -Bestimmung der isoelektrische Punkt eines Proteins bzw. eines proteinhaltigen Gewebestandteils bestimmen.

In den Farbstoffen besitzen wir eine Gruppe chemisch meist gut bekannter Substanzen, die alle Übergänge von echt kristalloiden Lösungen

(z. B. Methylenblau) bis zu den hochkolloiden Hydrosolen (z. B. Benzoazurin) aufweisen. — Die Versuche von R. Hoeber\*) und S. Chassin ergaben, daß im großen ganzen ein Farbstoff um so schwerer von den Nierenepithelien des Frosches aufgenommen wird, je kolloider er ist. Manche Abweichungen mögen mit spezifischen chemischen Eigenschaften zusammenhängen.

Der Gedanke, wonach die Färbbarkeit eines lebenden Gewebes von der Dispersität des Farbstoffs abhängt, wurde dann von Ruhland\*<sup>2)</sup> in seiner „Ultrafiltertheorie“ (vgl. S. 268 u. ff.) zu einer umfassenden Theorie gestaltet, die den Weg zu einer befriedigenden Erklärung der Färbungsvorgänge im organisierten Gewebe wies<sup>1)</sup>. Der weitere Ausbau dieser Erkenntnis ist verknüpft mit den Namen Bethe\*<sup>2)</sup>, von Möllendorff\*<sup>2)</sup>, W. Schulemann\*<sup>2)</sup> und S. Skraup\*) (vgl. S. 503).

Eine für die Färbbarkeit wichtige Frage ist bisher wenig berücksichtigt: sie betrifft die Dichte des zu färbenden Stoffes in seiner Beziehung zur Diffusionsfähigkeit des Farbstoffs. Es ist klar, daß ein leicht diffusibler Farbstoff überall eindringen wird, daß ein Farbstoff, dem jede Diffusionsfähigkeit fehlt, stets an der Außenfläche des Gewebes bleiben wird. Haben wir es aber mit Stoffen von mittlerer Dichte zu tun, so wird es von der Dichte des Gewebes abhängen, ob und wie weit derselbe eindringt; wenn wir also unsere Farbstoffe in dieser Hinsicht kennen, werden wir aus dem Eindringen derselben Rückschlüsse auf die Struktur des untersuchten Gewebes machen können. Einige Versuche, die ich in dieser Richtung angestellt habe, mögen dies erläutern. Zur Lösung der Vorfragen benutzte ich Papierstreifen, welche mit Eisessigkollodium<sup>2)</sup> verschiedener Konzentration (8% ig, 4,5% ig, 3% ig, 1,5% ig und 0) getränkt, gelatiniert und so lange in fließendes Wasser gelegt waren, bis keine Spur Säure mehr darin nachzuweisen war. Diese Streifen wurden in 0,5% ige Farbstofflösungen 10 Minuten lang eingetaucht und dann so lange in fließendem Wasser gewaschen, bis dieses nicht oder nur wenig gefärbt ablief. — Die Resultate sind in der Tabelle S. 498 wiedergegeben.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß bei den leicht diffundierenden Farbstoffen wie Aurantia, Methylenblau, Kristallviolett die Färbung um so intensiver ist, je dichter der gefärbte Stoff ist. Umgekehrt ist es bei schwer diffundierenden, wie Chromviolett und Benzopurpurin; bei diesen nimmt die Intensität der Färbung mit der Dichte ab. Offenbar sind die Farbstoff-

<sup>1)</sup> Es freut mich, feststellen zu können, daß J. Traube\*<sup>2)</sup> und F. Köhler, offenbar ohne Kenntnis meiner Anschauungen (vgl. Kolloide in Biologie u. Medizin, 1. Aufl., 1912, S. 49), in einer 1915 erschienenen Veröffentlichung auf die Bedeutung der „Veränderlichkeit des dispergierenden Gels durch Zusatzstoffe“ ebenfalls hinweisen, indem quellende Farbstoffe die Permeabilität erhöhen, entquellende sie herabsetzen. Den Nachweis der quellenden bzw. entquellenden Eigenschaften auf irreversible Gele und der daraus gezogenen Folgerungen kann ich jedoch noch nicht als erbracht ansehen, da sich die Versuche der Verfasser nur auf das reversible Gelatinegel stützen.

<sup>2)</sup> Lösung von Kollodiumwolle in Eisessig.

## Intensität der Färbung von Eisessigkollodiumstreifen.

	8% Kollodium	4,5% Kollodium	3% Kollodium	1,5% Kollodium	0 (Filterpapier)
Aurantia	tieforange (durchgefärbt)	orange	schwach orange	schwach gelb-orange	ganz schwach gelb
Methylenblau	tiefblau (durchgefärbt)	ziemlich tiefblau	blau	mittelblau	hellblau
Kristallviolett	tiefdunkelviolett (etwa zur Hälfte durchgefärbt)	dunkelviolett	tiefviolett	violett	violett
Gallein	violett	schwach violett	schwach violett	schwach violett	schwach violett
Eosin	rosa (durchgefärbt)	schwach rosa	schwach rosa	schwach rosa	schwach rosa
Alizarin (in NaOH gelöst)	tief violett (nur an der Oberfläche gefärbt)	ziemlich tiefviolett	violett	violett	violett
Karbofuchsin	Oberfläche gefärbt)	tiefrot	tiefrot	tiefrot	rot
Mansonblau	tiefrot (durchgefärbt)	tiefblau	tiefblau	blau	hellblau
Pikrinsäure	tiefblau (nur die oberste Schicht gefärbt)	tiefblau	tiefblau	blau	hellblau
	gelb durchgefärbt (läßt sich binnen 24 Stunden ganz auswaschen)	ganz schwach gefärbt	ungefärbt	ungefärbt	ungefärbt
Chromviolett	fast ungefärbt	ganz schwachviolett	schwach violett	schwach violett	schwach violett
Bismarckbraun	braun (nur die oberste Schicht gefärbt)	braun	braun	braun	braun
Janusrot	rot (nur die alleräußerste Schicht gefärbt)	rot	rot	rot	rot
Benzopurpurin	fast ungefärbt (nur an d. alleräußersten Schicht)	schwach rot	tiefrot	tiefrot	rot



partikel größtenteils kolloid gelöst und zu groß, um in die Filterporen eindringen zu können. Dazwischen gibt es Farbstoffe von mittlerer Diffusionsfähigkeit bzw. mittlerer Teilchengröße, bei denen die Färbung der verschiedenen Proben nur wenig nach der einen oder anderen Richtung abweicht, wie z. B. Alizarin, Janusrot, Bismarckbraun u. a. — Eine große Rolle spielt bei diesen Versuchen das Zeitmoment, wie sich aus der ersten Rubrik (8%) ergibt. Je langsamer ein Farbstoff diffundiert, um so länger wird es dauern, bis er in ein dichtes Gewebe eingedrungen ist, um so langsamer aber wird auch der Farbanteil herausdiffundieren, der von der Faser nicht festgehalten wird und umgekehrt.

In dieser Richtung sind auch Versuche von E. Knoevenagel\*) und von O. Eberstadt\*) von Interesse, die verschieden gequollene Azetylzellulosen auf ihre Aufnahmefähigkeit für Methylenblaulösung von 0,05 % prüften. Sie fanden, daß die Geschwindigkeit der Aufnahme nahezu proportional der Quellung verlief, so daß der Farbstoff bei stark gequollener Azetylzellulose in wenigen Minuten eindrang, während er bei ungequollener Monate brauchte.

Die von mir angegebene Methode der Analyse wurde von v. Möllendorff\*<sup>1</sup>) seit 1923 zur Analyse der Dichte von Gewebestrukturen angewandt. Bei der Färbung von mikroskopischen Präparaten und Mikrotomschnitten verspricht sie weniger Erfolg, da hier die zu durchdringenden Flächen so dünn sind, daß sich keine genügenden Unterschiede bemerkbar machen werden.

Wir haben bisher den Streit um den Färbeprozess hauptsächlich vom Standpunkt des Chemikers und Physiko-Chemikers beleuchtet. Ziemlich unabhängig davon und mit anderen Waffen wird der gleiche Kampf im biologischen Lager geführt.

Der Farbchemiker hat es mit der Färbung weniger Fasern von stets nahezu gleicher Beschaffenheit zu tun, mit Seide und Wolle, die sich mit den meisten Farbstoffen leicht färben lassen, und mit Baumwolle, sowie den verwandten Fasern, die sich nur mit bestimmten Farbstoffgruppen direkt färben. — Ihm kommt es darauf an, möglichst gleichmäßige Färbungen zu erzielen. Der Biologe hat viel zahlreichere Gewebearten zu färben, und es ist geradezu wunderbar, welche verschiedenen Schattierungen, ja welche Verschiedenheit der Farbe die einzelnen Bestandteile eines Gewebes bei Behandlung mit nur einem Farbstoff oft zeigen. Aus Farbstoffgemischen holen sich die einzelnen Gewebsbestandteile oft jedes seinen besonderen Bestandteil heraus, so daß die buntesten Bilder entstehen.

Der Streit, ob verschiedene Färbbarkeit und Farbton Rückschlüsse auf die chemische Natur des Substrats gestatten oder ob sie nur Hinweise auf die Dichte des gefärbten Objekts erlauben, ist heute noch in vollem Gang. Der Hauptvertreter der chemischen Richtung war C. G. Unna, der der physikalischen ist v. Möllendorff. Letzterer unterscheidet Durchtränkungs-färbung (Gewebelemente, in die der Farbstoff eingedrungen ist) und Niederschlagsfärbung (bei denen sich an der Grenzfläche der Farb-

stoff niederschlägt). — Ich neige zu der Ansicht, daß auch hier die Wahrheit in der Mitte liegt und daß die Färbung eines Gewebes einmal Auskunft geben wird sowohl über die chemische Natur, als auch über die elektrische Ladung und die physikalische Struktur eines Gewebeelementes. Dazu wird es allerdings noch vieler grundlegender Arbeit bedürfen.

Wir haben bisher nur die sog. substantive Färbung berücksichtigt, bei welcher das betreffende Gewebe sich ohne sonstige Vorbehandlung in der Farblösung direkt färbt (Wolle, Seide). — Pflanzliche Fasern, wie Baumwolle, Leine, Papier usw. nehmen jedoch aus den meisten Farblösungen nur sehr wenig Farbe auf und halten sie nicht fest; sie bedürfen eines Vermittlers, der den Farbstoff mit ihnen verkettet, der Beize. Dies bezeichnet man nach dem von W.D. Bancroft in der industriellen Färbetechnik eingeführten Wortgebrauch als adjektive Färbung. Als Beize dienen in der biologischen Färbung hauptsächlich Alaun und Eisenoxydsalze, welche die negativ geladenen Bakterien und Gewebe umladen, so daß sie nun durch saure Farbstoffe färbbar werden. — Die Verbindungen der Beizen mit den Farbstoffen (Hämatoxylin, Hämätein, Alizarinfarben) bezeichnet man als Lacke.

In der Histologie werden häufig Färbungen mit Farbstoffmischungen ausgeführt. Bestehen die Mischungen aus mehreren sauren Farbstoffen (van Gieson, Mallory, Unna), so färbt der leichter diffusible Bestandteil die dichter strukturierten, der weniger diffusible die weitporigeren Strukturen (von Möllendorff). — P. Ehrlich fand, daß, wenn man wässrige Lösungen eines sauren Farbstoffs, z. B. Säurefuchsin oder Orange G, mit einem basischen, z. B. Methylenblau oder Methylengrün, derart mischt, daß der eine im Überschuß bleibt, sich kein Niederschlag bildet. Aus der kolloiden Lösung von Farbstoffgemischen entnehmen dann gewisse Gewebeelemente den basischen, andere den sauren Farbstoff. So kann man mit einer Lösung Doppelfärbungen, ja Dreifachfärbungen (Triazid) erzielen (vgl. S. 505 u. 506).

Nach den Untersuchungen von O. Teague\*<sup>2)</sup> und B. H. Buxton flocken saure und basische Farbstoffe am vollkommensten aus, wenn man sie in äquimolekularen Mengen mischt. Ein Überschuß des einen Farbstoffs hemmt die Ausflockung, d. h. er wirkt als Schutzkolloid, und zwar sind die Hemmungszonen um so breiter, je kolloider die Farbstoffe sind. — Besonders wichtig für die Histologie ist, daß hochkolloide Farbstoffmischungen fester miteinander verbunden sind als wenigkolloide.

Höchst kritisch muß man diejenigen mikrochemischen Reaktionen und Färbungen betrachten, welche durch Zusammenwirken zweier chemischer Substanzen unter Bildung eines unlöslichen Niederschlages entstehen. Auf die hier eintretenden Erscheinungen hat R. Liesegang\*<sup>6)</sup> aufmerksam gemacht. Von Liesegang\*<sup>9)</sup> wissen wir, daß, wenn man zwei Gelatineschichten übereinanderlagert, von denen die eine Chlornatrium, die andere Silbernitrat enthält, sich durch Diffusion der beiden Salze unlösliches Chlorsilber bildet. Dieser Niederschlag wird aber in der NaCl- oder in der AgNO<sub>3</sub>-Gelatine ent-

stehen, je nachdem die Konzentration des einen oder des anderen geringer ist; er gestattet also nicht ohne weiteres, den Ursprungsort des Ag oder Cl festzustellen. Besitzt nun der eine Stoff überhaupt kein Diffusionsvermögen, so wird der mit ihm reagierende diffusible Stoff unter allen Umständen zu ihm kommen, von seinem Ursprungsort wegdiffundieren. Dieser Fall liegt z. B. vor, wenn man Phosphorsäure durch molybdänsaures Ammon nachweisen will. Nach Wöhler\*) und Engels befindet sich die Molybdänsäure im Reagens in kolloider Form. Will man so Phosphate an der Zelle nachweisen, so werden sie stets erst herausdiffundieren und außerhalb der Zelle den Niederschlag bilden. Ähnlich liegt es mit der Kobaltnitratmethode zum Nachweis von Kalium. So kam Macallum zu seinen durchaus irrigen Anschauungen über die Lokalisierung von Kalium, Phosphaten und Eisen in den verschiedenen Orgazellen.

Auch die Golgi-Färbung bietet einen hübschen Beleg. Legt man ein Stück Gehirn in Kaliumbichromat, und nachdem es vollkommen durchtränkt ist, in Silbernitrat, so färbt sich ein Teil der Ganglienzellen, in denen sich Silberchromat niedergeschlagen hat, rotbraun. Das Innere der Gehirns substanz ist jedoch nie durchgefärbt, trotzdem sich beim ersten Prozeß Kaliumbichromat darin befand und nach der Silberung Silbernitrat darin nachweisen läßt. Der Grund ist folgender: Kommt das chromierte Hirnstück in das Silbernitrat, so bildet sich in den Außenschichten Silberchromat; das im Innern befindliche Kaliumbichromat diffundiert nach außen, wird dort durch das Silber abgefangen, so daß das Innere an Chromat mehr und mehr verarmt. Auf ähnlichen Diffusionsbehinderungen und Keimwirkungen von Silberchromat beruhen auch die Unregelmäßigkeiten der Golgifärbung, auf Grund deren nur ein Teil der Ganglienzellen gefärbt ist. Bei Behandlung peripherer Nerven nach C. Golgi erhält man in den Achsenzylindern Schichtungen (Frommannsche Linien), die sich als Artefakte erwiesen.

### Die Technik des Färbens.

Man unterscheidet die Stückfärbung, die Schnittfärbung und die vitale Färbung.

Bei der Stückfärbung wird das ganze Objekt nach der Härtung in die Farblösung gebracht. Ist diese alkohollöslich, so bedarf es keiner besonderen Vorsichtsmaßregeln; anderenfalls jedoch, z. B. bei alauhaltigen Lösungen, muß der Alkohol in dem betreffenden Objekt erst durch Wasser verdrängt werden.

Nach der Färbung wird der Farbstoff so lange mit Alkohol bzw. Wasser ausgewaschen, bis die Flüssigkeit farblos bleibt. Nach dem Färben in wässrigen Lösungen ist nochmals in Alkohol nachzuhärten. — Die weitere Behandlung ist dann die gleiche wie bei ungefärbten Stücken.

Die Schnittfärbung wird weit häufiger angewandt, da die Einzelheiten deutlicher zum Ausdruck kommen, die Färbung sich besser überwachen läßt, man nachfärben, kurz ab- und zugeben kann. Je nach der Verdünnung der

Farblösung und der Länge der Färbung kann man kontrastreiche oder fein nuancierte Bilder mit vielen Details erzielen.

Die vitale Färbung, die Färbung des lebenden Gewebes, ist durch P. Ehrlich eingeführt und von diesem Forscher in seiner klassischen Arbeit über „Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus“ auf die Vorgänge in der lebenden Zelle angewandt worden.

Besondere Verdienste um die Anwendung und Erkenntnis der Vitalfärbung erwarben sich A. Bethe, E. Goldmann\*), R. Hoerber\*<sup>15)</sup>, von Möllendorff\*) und W. Schulemann\*<sup>2)</sup>. Sie machten ihre Studien besonders am gesunden und am kranken Tier, während Küster\*<sup>2)</sup> und Ruhland\*<sup>2)</sup> die Vitalfärbung auf die Pflanze übertrugen. — Eine Vitalfärbung von Bakterien und anderen Mikroorganismen ist bisher nicht geglückt (P. Eisenberg\*<sup>3)</sup>); man kann sogar lebende von toten Bakterien durch die Nichtfärbbarkeit der ersteren differenzieren (W. Seiffert\*). — Der Farbstoff darf kein Gift sein, sonst ist die Zelle oder das Tier tot, bevor die erwünschte Färbung erfolgt ist<sup>1)</sup>. Im großen ganzen hat sich ergeben, daß man zwar mit den meisten ungiftigen basischen Farbstoffen (z. B. Methylenblau) jede Zelle vital zu färben vermag, daß der Farbstoff aber auch leicht wieder losgelassen wird und wegdiffundiert. Eigentliche Vitalfarbstoffe sind nur die kolloiden sauren Farbstoffe von geeignetem Dispersitätsgrad; sie werden nur langsam von gewissen Gewebselementen aufgenommen, gespeichert und können unter Umständen noch nach Monaten die lebende Zelle durch die Farbe kennzeichnen. Unter den zahlreichen heute gebräuchlichen sauren Vitalfarbstoffen seien nur erwähnt: Neutralrot, Toluidinblau, Trypanblau, Trypanrot, Isaminblau, Pyrrolblau. Eine interessante Vitalfärbung haben von Möllendorff und Schulemann, sowie W. Roehl eingeführt. Sie behandeln ein Tier mit einer farblosen Sulfosäure und führen ihm dann einen basischen Farbstoff zu; dieser durchdringt den Tierkörper und wird an den Stellen niedergeschlagen, an welchen die Sulfosäure gespeichert ist, z. B. in den Tubuli der Niere.

Früher nahm man an, daß in das lebende Gewebe nur solche Farbstoffe eindringen, die lipoidlöslich sind; das hat sich nicht bestätigt (vgl. auch Garmus\*), man hat zahlreiche Vitalfarbstoffe kennengelernt, die fettunlöslich sind. Zu diesen müssen wir auch die kolloiden Metalle rechnen, die in der Untersuchungstechnik von J. Voigt ein wertvolles Mittel zum Studium der „Verteilung“ bieten. Auch andere gefärbte feine Suspensionen (Karmin mit Eisenoxydhydrosol nach Migai, in Gelatinelösung suspendierte Tusche und Karmin nach Brickner) haben sich für solche Verteilungsstudien bewährt. Damit ist jedoch keineswegs gesagt, daß nicht lipoidlösliche Vitalfarben sich für manche lipoidreiche Organe besonders eignen. So werden z. B. Achsenzylinder und Ganglienzellen der Nervensubstanz besonders gut von Methylenblau vital gefärbt.

<sup>1)</sup> Die Ungiftigkeit der vitalen Farbstoffe ist nur eine relative; in konzentrierterer Lösung sind sie alle Gifte; dürfen also nur in erheblicher Verdünnung angewandt werden.

Neuerdings sucht E. Nirenstein\*) wieder die Lipoidlöslichkeit als das Hauptmoment für die Eignung eines Farbstoffs zur Vitalfärbung hinzustellen. Er modifiziert die Bedingung folgendermaßen: „Die lebende Substanz des Zellkörpers von *Paramäcium* verhält sich Farbstoffen gegenüber, als ob sie ein flüssiges Neutralfett wäre, das einen gewissen Betrag Fettsäure und fettlöslicher organischer Base enthält.“

Eine wichtige neue Methode haben L. Karczag\*) und L. Paunz eingeführt, die sie als indirekte Vitalfärbung bezeichnen. Sie beruht auf der S. 101 beschriebenen Elektrotropie. Die genannten Forscher spritzen einem Tier einen elektrotropen Farbstoff, z. B. Fuchsin S., Wasserblau oder Lichtgrün ein, der also die Eigenschaft besitzt, durch geeignete Adsorbentien in ein farbloses Produkt umgelagert zu werden und aus dem man den Farbstoff regenerieren kann. Das Ergebnis der Färbung studierten sie dann an Gefrierschnitten des frisch getöteten Tieres, teils im Originalzustand, teils mit 0,1% Salzsäure behandelt zur eventuellen Regeneration des Farbstoffes. — Nach der Injektion erleidet der Farbstoff eine Umwandlung in das ungefärbte Karbinol; dieses wird von den verschiedenen Gewebeelementen in verschiedenem Grad (elektiv) adsorbiert, insbesondere vom Bindegewebe; nach Behandlung mit Salzsäure tritt die Färbung in Erscheinung. Ganz anders verhält sich die tote Zelle; sie färbt sich in den meisten Fällen mit dem Farbstoff an, auch wenn sie lebend die ungefärbte Karbinolform nicht zu adsorbieren vermochte. Karczag und Paunz machen aus ihren Versuchsergebnissen weitere Schlußfolgerungen über den verschiedenen Grad der elektrostatischen negativen Ladungen der Gewebelemente. Über die Berechtigung dieser Auffassung sind die Akten noch nicht geschlossen, und ich habe den Eindruck, wie wenn es sich hierbei weniger um prinzipielle Fragen, als um eine von der üblichen verschiedene Ausdrucksweise (vgl. R. Keller\*) handelt. Wenn die Forscher sagen, „beim Tode der Zelle findet ein Sturz des Vitalpotentials statt und die negativ elektrische Ladung usw. sinkt unterhalb der Ladungsstärke der Sulfosäurefarbstoffe usw.“, so heißt das in der üblichen Ausdrucksweise: Beim Tod erfolgt Säurebildung, und aus den amphoteren Biokolloiden, die vorher Anionen waren, werden Kationen.

Sowohl die Studien von Ruhland\*) an der Pflanze, wie die von Hoeber\*<sup>15</sup>), Evans\*), v. Moellendorff, Schulemann und Wilborn am Tier weisen darauf hin, daß dem Dispersitätsgrad des Farbstoffs für seine Eignung zur Vitalfärbung eine wichtige Rolle zukommt, daß sich die Zelle wie ein Ultrafilter verhält (vgl. S. 268). Ein allzu diffusibler Farbstoff verteilt sich allzu leicht über alle Organe und wird dementsprechend rasch wieder ausgeschieden, ein hochkolloider bleibt am Injektionsort liegen bzw. gelangt nur dahin, wohin der Säftestrom ihn trägt. Einen tieferen Einblick in dieser Hinsicht bieten die Untersuchungen von H. Pfeiffer und F. Standenath. Sie injizierten negatives Eisenoxydhydrosol (Eisenzucker) Mäusen in die Schwanzvene. Grob disperse Lösungen wurden bereits in der Lunge abgefangen und führten zum Tode. Fein disperse gelangten in Leber und Milz. Von diesen stapel-

ten sich die gröberen Teilchen nur in der Rindenzone der Leber, die feineren in den ganzen Läppchen. Sehr fein disperse Lösungen gelangen auch in das Netz und Bauchfell (vgl. S. 419, 434).

Diese Folge der Stapelung ist nicht als eine „fraktionierte Ultrafiltration“ anzusehen; denn wurden grob disperse Lösungen in die Pfortader von Meerschweinchen gespritzt, dann fand sich das Eisen nur in Leber und Milz, während die Lungen fast frei von Eisen waren.

Die Speicherung der Farbstoffe in den Zellen erfolgt nach Bethe durch Adsorption in der Weise, daß basische Zellbestandteile basische Farbstoffe, saure Zellbestandteile saure Farbstoffe ausfällen und festhalten. —

Die bei der Vitalfärbung mit sauren Farbstoffen im Retikulo-Endothel (vgl. S. 318) beobachteten Granula (Körnchen) in den Zellen hält v. Moellendorf nicht für Bestandteile der Zelle, sondern er betrachtet sie als Farbstoffteilchen, die tropfig ausgeflockt sind.

Die Grundmasse, das Protoplasma, bleibt im allgemeinen bei der Vitalfärbung farblos, solange es lebt; erst mit dem Tod nimmt es Farbstoff an; doch gibt es hierfür einige Ausnahmen (z. B. Zwiebelzellen, deren Protoplasma ungewöhnlicherweise eine positive elektrische Ladung besitzt). Intensiv färben sich Granula und Mikrosomen. Merkwürdigerweise ist der Zellkern, der sich beim toten Objekt am intensivsten mit basischen Farbstoffen färbt, bei der vitalen Färbung stets farblos; erst mit dem Zelltod tritt Kernfärbung auf.

Will man den vitalen Farbstoff fixieren, d. h. unlöslich machen, so wendet man Ammonmolybdat, Sublimat, Pikrinsäure od. dgl. an.

Unterläßt man diese Fixierung, so diffundiert der Farbstoff nach Absterben, d. h. nach der physikalischen und chemischen Veränderung des Gewebes, in andere Partien hinein.

Zweifellos haben die Studien des letzten Jahrzehnts unsere Kenntnisse über Färbung der Gewebe und über Vitalfärbung gewaltig erweitert und vertieft. Von dem eigentlichen Ziel sind wir jedoch noch weit entfernt: ein gefärbtes oder vital gefärbtes Präparat gestattet uns noch keine Rückschlüsse auf die chemische Natur und die physikalische Struktur des gefärbten Substrats.

Unseres Erachtens wäre es eine weitere Aufgabe der Forschung, zu prüfen, ob denn wirklich die Vitalfärbung von Paramäzien, Pflanzen und Organen höherer Tiere in gleicher Weise vor sich geht, ob nicht die noch widerstreitenden Ansichten in der ganz andersartigen Organisation der verschiedenen Zellen ihre Erklärung finden.

## Die Gewebselemente in ihrem Verhalten gegen Fixierungsmittel und Farbstoffe.

**Stärkekörner** geben mit Jod-Jodkaliumlösung eine blaue Adsorptionsverbindung (s. S. 153), während

**Glykogen** damit eine rote Adsorptionsverbindung bildet. — Die neuerdings von Best empfohlene Färbung mit dem stark alkalischen Kaliumkarmin ist so kompliziert, daß sie sich einer Deutung noch entzieht.

**Die Lipoide.** Die Fixierung und Färbung von Lipoiden ist kaum als eine kolloidchemische Frage zu betrachten. — Die Fixation erfolgt im allgemeinen durch Osmiumsäure, wobei sich das Fett gleichzeitig, unter Reduktion der Säure, zu kolloidem, metallischem Osmium schwärzt; in ähnlicher Weise werden Gold-, Silber- und Palladiumsalze zu kolloidem Metall reduziert. — Von eigentlichen Farbstoffen kommen vor allem solche in Betracht, die sehr fettlöslich, chemisch aber möglichst indifferent sind, von den anderen Zellbestandteilen aber wenig adsorbiert werden. Dazu gehören Scharlach R (Fettponceau) und Sudan III. Beides sind amphotere Farbstoffe, bei denen jedoch der basische wie auch der saure Charakter so wenig ausgesprochen sind, daß sie als indifferent erscheinen und z. B. mit wässriger Natronlauge keine Salze zu bilden vermögen. Die Färbung erfolgt in alkoholischer Lösung.

**Das Protoplasma.** Dem Protoplasma dürfen wir wohl amphotere Eigenschaften zusprechen, wobei weder die sauren noch die basischen Eigenschaften stärker hervortreten. Demgemäß färbt es sich sowohl mit basischen, wie mit sauren Farbstoffen nur schwach an, zumal auch der Wassergehalt ein relativ hoher ist.

**Zellkern.** Ein Hauptbestandteil der Zellkerne sind die Nukleoproteide. Diese haben stark sauren Charakter; ihnen dürfte auch die intensive Färbbarkeit der Zellkerne durch basische Farbstoffe zuzuschreiben sein, und ihnen verdankt der so stark färbbare Bestandteil der Zellkerne beim Histologen den Namen Chromatin oder chromatische Substanz. — Die Bindung mit der Farbbase verfestigt sich mit der Zeit, denn anfangs kann man mit Alkohol eine fast vollständige Entfärbung erzielen, während nach längerer Einwirkung des Farbstoffs nur noch Farbwolken weggehen, die Kerne jedoch ihre intensive Färbung beibehalten. — Die Akten über das Problem der Kernfärbung sind jedoch noch keineswegs geschlossen (vgl. S. 313).

Für die Kernfärbung ist jeder basische Farbstoff verwendbar; in erster Linie werden empfohlen Safranin, Fuchsin, Methylviolett, Methylgrün und Bismarckbraun.

Eine weitere beliebte Kernfärbung ist die mit Beizenfarbstoffen, z. B. mit Hämatoxylin oder Karmin. — Auch hier ist die Wirkung aus dem sauren Charakter der Nukleoproteide verständlich. Letztere adsorbieren die Beize, meist kolloides Aluminiumhydroxyd (aus dem Alaun), und dieses bildet mit dem sauren Hämatoxylin resp. einer seiner Oxydationsverbindungen oder mit der Karminsäure eine unlösliche Verbindung.

Schließlich sei noch die Romanowskische Doppelfärbung erwähnt, die von G. Giemsa modifiziert ist. Das Prinzip derselben ist folgendes: ein basischer blauer Farbstoff (Methylenazur bzw. Methylenblau) wird mit dem sauren Farbstoff Eosin gemischt (vgl. S. 500).

Anfänglich färbt sich das Präparat in dieser Mischung blau; nach und nach tritt jedoch eine Differenzierung in blaue und rote Elemente (bzw.

violette Mischfarben) ein, wobei die Kerne rot werden. — Hier liegt ein höchst interessantes kolloidchemisches Problem vor. Bringt man Methylenazur mit Eosin zusammen, so muß sich eine kolloide Lösung von eosinsaurem Methylenazur bilden, vorausgesetzt, daß einer der beiden Farbstoffe im Überschuß vorhanden ist. Die Kernfärbung kann nun in der Weise erfolgen, daß das basische Methylenazur als Beize für das Eosin dient; es ist aber auch möglich, daß sich die Kerne mit dem kolloiden eosinsauren Methylenazur besser färben als mit dem kristalloiden Methylenazur, und daß in einer zeitlich verlaufenden Reaktion (vielleicht hydrolytische Spaltung) die rote Farbbase des Methylenazurs frei wird. — Daß bei dieser Doppelfärbung zeitliche Vorgänge, kolloider Zustand sowohl des Farbstoffs als des Präparates, bzw. Diffusionsvermögen des Farbstoffs und vielleicht noch andere Nebenumstände, die hier keine Berücksichtigung fanden, eine Rolle spielen, geht daraus hervor, daß über Herstellung, Alter der Lösung, Dicke des Präparates, Dauer der Färbung usw. genaueste Vorschriften bestehen, und daß jede Abweichung ein anderes Resultat gibt.

**Bindegewebe, Kapillarwände, Membranen** usw. Aus den zahlreichen Vorschriften kann ich nur entnehmen, daß leicht diffundierende Farbstoffe, besonders Sulfosäuren (Säurefuchsin, Wasserblau kombiniert mit Pikrinsäure) sich am besten eignen. Es dürfte dies damit zusammenhängen, daß Bindegewebe usw. am wasserärmsten, am wenigsten gequollen ist, und demgemäß Farbstoffe von mehr kolloidem Charakter nicht einzudringen vermögen.

Für die Färbung der elastischen Fasern, die am besten mit der Orceinmethode von P. G. Unna und Taenzer oder nach der Weigertschen Methode ausgeführt wird, fehlt noch jede Erklärung. Bezüglich der Keratine zeigen die Untersuchungen von L. Golodetz und P. G. Unna, daß man es mit chemisch sehr verschiedenen Stoffen (Ovokeratin, Neurokeratin, Elastin) zu tun hat.

**Die Bakterienfärbung.** Die meisten Kokken und Bakterien haben einen ausgesprochen sauren Charakter, was sich auch daran zeigt, daß sie im elektrischen Potentialgefälle nach der Anode wandern (vgl. S. 319).

Sie färben sich zum größten Teil intensiv mit basischen Farbstoffen (Fuchsin, Methylenblau, Thionin u. a.). Allerdings machen sich erhebliche Differenzen in der Färbbarkeit bemerkbar. Während alle mir bekannten Kokken sich sehr intensiv färben, nehmen manche Bakterien, z.B. Paratyphus, Stäbchen des Schweinerotlaufs, die Farbe viel weniger an. Besonders schwierig färben sich Sporen, und zwar um so schlechter, je älter sie sind; offenbar setzt die feste Hülle dem Eindringen des Farbstoffs einen erheblichen Widerstand entgegen. — Mit am schwierigsten färbbar ist der Tuberkelbazillus; dies dürfte in erster Linie seinem hohen Keratingehalt zuzuschreiben sein; färben sich doch andere keratinhaltige Stoffe, wie Borsten, Haare, Epider-



mis usw. ebenfalls schwer. Früher glaubte man die schwere Färbbarkeit dem Wachsgehalt der Tuberkelbazillen zuschreiben zu sollen. Helbig zeigte jedoch, daß völlige Entfernung des Wachses die Färbbarkeit nicht erhöht.

Ganz eigenartig ist die Gramsche Färbung, welche zur Klassifizierung der Bakterien eine ausgedehnte Verwendung findet (man unterscheidet Gram-positive und Gram-negative Bakterien). Der Gang ist folgender: Man färbt mit Methylviolett oder einem verwandten basischen Farbstoff und läßt dann Jod (gelöst in Jodkalium) auf sie einwirken. Manche Bakterien geben dann den Farbstoff leicht an Alkohol ab, entfärben sich, während andere ihn festhalten. Auch innerhalb bestimmter Bakterien werden Differenzierungen nach der Gramschen Methode sichtbar. Die sog. Babeschen Körperchen werden bei kürzerer Einwirkung von Alkohol nicht entfärbt. Darauf beruht besonders die M. Neissersche Methode zur Charakterisierung der Diphtheriebazillen.

In die inneren Ursachen der Gramschen Färbedifferenzierung haben wir noch wenig Einblick. Tatsächlich ist nur festgestellt, daß die Gram-positiven Bakterien eine größere Permeabilität für Farbstoffe besitzen, sich schneller und intensiver färben und den Farbstoff auch stärker festhalten, wenn mit Alkohol entfärbt wird. Die Jodbehandlung hat vermutlich nur den Zweck, die Farbstoffmolekel noch zu vergrößern bzw. die Fixierung im Bazillus zu verstärken. Sicher ist, daß die Gruppierung nach der Gramfärbung nicht nur ein äußeres Unterscheidungsmerkmal darstellt, sondern in den biologischen Eigenschaften tief begründet ist. So sind z. B. Gram-positive Bakterien empfindlicher gegen entquellende, Gram-negative gegen quellende Ionen (Eisenberg\*<sup>3</sup>); erstere werden von Filterpapier stärker adhärirt als letztere (Putter) (vgl. S. 321).

---

# Namen-Register nebst Quellenangaben.

(Die Literaturquellen beziehen sich nur auf diejenigen Seiten, auf denen der betr. Autorname mit einem \* \*<sup>1</sup> \*<sup>2</sup> \*<sup>3</sup> etc. versehen ist.)

	Seite
Abbe . . . . .	145
Abderhalden, E. . . . . 34, 80, 115, 150, 162, 206, 208, 237, 248, 352, 356	356
— <sup>2</sup> ) Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>37</b> , 484 (1903).	
— Naturwissenschaften <b>16</b> , 396 u. ff. (1928).	
— und Fodor . . . . .	208
— Fermentforschungen <b>2</b> , 225 (1918).	
— und Guggenheim, M. . . . .	37, 212
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>54</b> (1908).	
— und Pettibone, Ch. J. V. . . . .	209
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>81</b> , 458—472 (1912).	
Abelmann, A. . . . .	484
Abramow, S. . . . .	227
Achard und Weill, E. . . . .	426
Ackermann . . . . .	195
Ackermann, Adolf . . . . .	285
— Koll.-Zeitschr. <b>28</b> , 270 u. ff. (1921).	
Adam, P. . . . .	363
Adie . . . . .	59
— Journ. chem. Soc. 344 (1891).	
Adler . . . . .	417, 466
— H. M. . . . .	351
— Journ. of American. Assoc. <b>2</b> , 752 (1908).	
Adlersberg, D. . . . .	395
— Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. <b>42</b> , 194—212 (1924).	
— und Molnár, A. L. . . . .	378
— Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. <b>46</b> , 718 u. ff. (1925).	
— und Singer, E. . . . .	344
— Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. <b>46</b> , 500—517 (1925). — Wiener klin. Wochenschr. 1925, Nr. 39.	
— und Sugár, M. . . . .	395
— Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. <b>46</b> , 466—485 (1925).	
Adolf, M. . . . .	178
— Biochem. Zeitschr. 1922.	
Aggazzotti, A. . . . .	429, 443
Albarran . . . . .	390
Albu, A. und Neuberg, C. . . . .	245, 246
— Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels (Berlin 1906).	

	Seite
Alexander, J. und Bullowa, J. G. M. . . . .	195, 401
— Arch. of pediatrics, Jan. 1910 (New York).	
Alexandrow . . . . .	167
Altmann . . . . .	227, 233
Amberger, C. . . . .	420
— Koll.-Zeitschr. 11, 97—102 (1912); 13, 310—317 (1913).	
Ambrohn, H. . . . .	80, 85, 408
— Koll.-Zeitschr. 6, 222—225 (1910).	
Ames . . . . .	255, 403
Anderson, John S. . . . .	11, 73
— Inauguraldissert., Göttingen 1914.	
Andriewsky, P. . . . .	322
— Zentralbl. f. Bakteriol. (1) 75, 90—93 (1914).	
Appleyard, J. R. und Walker . . . . .	493
Arrhenius, Sv. . . . .	26, 46, 55, 58, 107, 219, 225, 228, 238
— <sup>1)</sup> Meddelanden K. Vetenskapsakademiens Nobelinstitut (2) Nr. 7 (1910).	
— <sup>2)</sup> Immunochemie (Leipzig 1907).	
— und Bubanovic . . . . .	448
— und Madsen . . . . .	58
Araki, Fr. und Zillesen, H. . . . .	252
d'Arcy Thompson . . . . .	284
Ascherson (Müller) . . . . .	38, 399
— Arch. f. Anat. u. Physiol. 53, (1840).	
Aschoff, L. . . . .	291, 300
— <sup>1)</sup> Ricerche di Biol. (Florenz 1914).	
— <sup>2)</sup> Beih. z. med. Klinik 1914, Heft 1.	
Ascoli, M. . . . .	125, 237, 344, 424, 433, 441
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. 5, 186 (1909); 6, 293—298 (1910).	
— und Izar, G. . . . .	237, 344, 419, 423, 425, 426, 427
— <sup>1)</sup> Berliner klin. Wochenschr. 1907, 4 u. 21.	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. 5, 394; 6, 192; 7, 143; 10, 356; 14, 491; 17, 361 (1907—1909).	
— <sup>3)</sup> Boll. della Soc. med. chir. di Pavia 1908, 35.	
— <sup>4)</sup> Comptes rend. de la Soc. de Biologie 65, 59 u. 426.	
Asher, L. . . . .	225, 373, 474
— Biochem. Zeitschr. 14, (1908).	
— Schweizer med. Wochenschr. 1929, Nr. 1.	
Atzler und Lehmann . . . . .	361
— Pflügers Archiv 190 (1921); 193 (1922); 197 (1923).	
Auer . . . . .	477
— Amer. Journ. of Physiol. 17 (1906) u. Journ. of biol. Chemistry 4 (1908).	
Auerbach, Leop. . . . .	405
— Zeitschr. f. Zellforsch. 5, 386—396 (1927).	
— R. . . . .	107
— Koll.-Zeitschr. 37, 385 (1925).	
Aufrecht, E. . . . .	345
Augsberger, A. . . . .	168, 350
— Ergebn. d. Physiol. 24, 618 (1925).	
Avery und Heidelberger . . . . .	222, 223
Babcock, S. M. und Russel, H. L. . . . .	196
— Ber. Landw. Vers. Stat. d. Univ. Wisconsin (Ver. St. v. N.-A.), 20. Jahrg.	
Bachmann . . . . .	233
— Zeitschr. f. Immunitätsf. 33, 233 (1921).	

	Seite
Bachmann	
— W. . . . .	10, 11, 116
— Zeitschr. f. anorgan. Chem. 1911, 125—172; 1912, 202—208.	
— Koll.-Zeitschr. <b>11</b> , 145—157 (1912).	
Backmann, L., und Runnström, J. . . . .	294
— Biochem. Zeitschr. <b>22</b> , 290 (1909).	
Baeyer, A. von . . . . .	28
Baisch . . . . .	393
Bancroft, W. D. . . . .	500
Bang, J. . . . .	158, 272
— Biochem. Zeitschr. <b>16</b> , 255 (1909).	
Barbara . . . . .	220
Barcroft, J. . . . .	477
— <sup>1)</sup> Journ. of biol. Chemistry <b>3</b> , 191 (1907). — Pflügers Arch. <b>122</b> , 616 (1908).	
— und Brodie . . . . .	384
— Journ. of Physiol. <b>32</b> , 18; <b>33</b> , 52.	
Barkan, G. . . . .	305, 441
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie <b>76</b> , 257—266 (1922). — Biochem. Zeitschr. <b>146</b> , 446—457 (1924).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>148</b> , 124 (1925); <b>171</b> , 192—221 (1927).	
Bartell, F. E., und Miller, E. J. . . . .	378
— Journ. Amer. chem. Soc. <b>44</b> , 1866 (1922); <b>45</b> , 1107 (1923).	
Bary, de . . . . .	327
Batelli und Stern . . . . .	99, 447
Baudisch und Welo . . . . .	483
Bauer, H. . . . .	433
— Arb. a. d. Inst. f. exper. Therapie a. d. Georg-Speyer-Haus <b>8</b> , 43 (1919).	
— J. . . . .	255, 403
— Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. <b>19</b> , 87—132 (1911).	
— und Ames, T. . . . .	255, 403
— Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. <b>19</b> , 226—251 (1911).	
Bauholzer . . . . .	203
Baumann . . . . .	203
— und Börner . . . . .	424
— A., und Gully . . . . .	378
— Mitt. d. Bayr. Moorkulturanstalt 1910, Heft 4.	
— und Wieler . . . . .	28
Bayliss, W. M. . . . .	29, 32, 46, 188, 206, 309
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>3</b> , 225 (1908).	
— <sup>2)</sup> Proc. R. Soc. Ser. B, vol. <b>91</b> (1920).	
Becher, E. . . . .	388
— Zentralbl. f. inn. Medizin 1925, 369 u. ff.	
Bechhold, H. <b>3</b> , <b>11</b> , <b>17</b> , <b>26</b> , <b>30</b> , <b>38</b> , <b>39</b> , <b>57</b> , <b>58</b> , <b>60</b> , <b>92</b> , <b>95</b> , <b>96</b> , <b>97</b> , <b>99</b> , <b>106</b> , <b>112</b> , <b>113</b> , <b>115</b> , <b>117</b> , <b>118</b> , <b>119</b> , <b>120</b> , <b>125</b> , <b>133</b> , <b>138</b> , <b>141</b> , <b>147</b> , <b>153</b> , <b>160</b> , <b>164</b> , <b>175</b> , <b>176</b> , <b>178</b> , <b>181</b> , <b>184</b> , <b>186</b> , <b>188</b> , <b>189</b> , <b>202</b> , <b>206</b> , <b>208</b> , <b>219</b> , <b>220</b> , <b>226</b> , <b>227</b> , <b>228</b> , <b>229</b> , <b>230</b> , <b>268</b> , <b>270</b> , <b>286</b> , <b>288</b> , <b>319</b> , <b>322</b> , <b>325</b> , <b>327</b> , <b>330</b> , <b>349</b> , <b>353</b> , <b>354</b> , <b>376</b> , <b>381</b> , <b>393</b> , <b>399</b> , <b>400</b> , <b>403</b> , <b>413</b> , <b>418</b> , <b>422</b> , <b>423</b> , <b>425</b> , <b>428</b> , <b>430</b> , <b>439</b> , <b>451</b> , <b>452</b> , <b>456</b> , <b>458</b> , <b>460</b> , <b>462</b> , <b>482</b> .	
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. phys. Chem. <b>48</b> , 385—423 (1904).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. phys. Chem. <b>52</b> , 185—199 (1905).	
— <sup>3)</sup> Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 25.	
— <sup>4)</sup> Zeitschr. f. phys. Chem. <b>60</b> , 257—318 (1907).	
— <sup>5)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1908, Nr. 34.	

Bechhold, H.

- 6) Zeitschr. f. physikal. Chem. **64**, 328—342 (1908).
- 7) Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**, 177—180 (1907).
- 8) Koll.-Zeitschr. **2**, Heft 1 u. 2 (1907).
- 9) Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. **64**, 113—142 (1909).
- 10) Münchener med. Wochenschr. 1907, Nr. 39.
- 11) Koll.-Zeitschr. **5**, 22—25 (1909).
- 12) van Bemmelen-Festschrift 1910.
- 13) Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. **77**, 436—459 (1914).
- 14) Zeitschr. f. Elektrochemie 1918, Nr. 11 u. 12.
- 15) Koll.-Zeitschr. **23**, 37 u. ff. (1918).
- 16) Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. **84**, 1—13 (1917).
- 17) Münchener med. Wochenschr. 1914, Nr. 37.
- 18) Koll.-Zeitschr. **25** (1919).
- 19) Arb. a. d. Inst. f. exper. Therapie 1920, Heft 11.
- 20) Koll.-Zeitschr. **27**, 229—233 (1920).
- 21) Münchener med. Wochenschr. 1921, Nr. 5.
- 22) Münchner med. Wochenschr. 1922, Nr. 41; 1924, Nr. 28 u. 29.
- 23) Zeitschr. f. angew. Chemie **37**, 570 (1924).
- 24) Zeitschr. f. d. ges. physik. Therapie **29**, 244—256 (1925).
- 25) Münchener med. Wochenschr. 1925, Nr. 39.
- 26) Koll.-Zeitschr. **39**, 275 u. ff. (1926).
- 27) Biochem. Zeitschr. **199** (1928).
- 28) Arb. a. d. Inst. f. exper. Therapie 1919, Heft 7.
- Dede und Reiner . . . . . 3, 4, 39
- Koll.-Zeitschr. **28**, 6 (1921).
- und Ehrlich, P. . . . . 451, 452, 461, 463, 468, 469, 470, 482, 493
- Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 173—199 (1906).
- und Gutlohn . . . . . 115
- Zeitschr. f. angew. Chemie 1924, Nr. 29.
- — und Karplus . . . . . 29
- Zeitschr. f. angew. Chem. 1924, 70ff.
- und Hebler . . . . . 141
- Koll.-Zeitschr. **31**, 7—12, 70—74, 132—137 (1922).
- und Heymann, E. . . . . 181, 421
- 1) Biochem. Zeitschr. **171**, 33—39 (1926).
- 2) Arch. d. Pharmazie 1927, Heft 9.
- und Keiner, L. . . . . 206, 208, 214, 418, 444
- 1) Biochem. Zeitschr. **189**, 1—17 (1927).
- 2) Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **56**, 543—561 (1927).
- und Kraus, W. . . . . 490
- Biochem. Zeitschr. **109**, 226—235 (1920).
- und Neumann . . . . . 72, 181
- Zeitschr. f. angew. Chemie **37**, 543 u. ff. (1924).
- und Neuschloß, S. M. . . . . 17, 160
- Koll.-Zeitschr. **29**, 81—89 (1921).
- und Reiner . . . . . 345, 356, 393
- Biochem. Zeitschr. **108**, 98—108 (1920). — Münchener med. Wochenschr.  
1920, Nr. 31.
- Biochem. Zeitschr. (1925).
- und Rosenberg, A. . . . . 118, 119, 181
- — und Schemensky . . . . . 357
- und Schloßberger . . . . . 319, 450
- und Sierakowski . . . . . 147

	Seite
Bechhold, H.	
— Zeitschr. f. Hygiene <b>106</b> , 580—586 (1926).	
— und Silbereisen . . . . .	114, 125
— Biochem. Zeitschr. <b>199</b> , 1—7 (1928).	
— und Smith, Leonard . . . . .	219
— Zeitschr. f. Krebsforschg. <b>25</b> , 99 (1927).	
— und Szidon, V. . . . .	114, 120
— Koll.-Zeitschr. (1925), Zsigmondy-Festschrift.	
— und Villa . . . . .	41, 146, 147, 166
— Biochem. Zeitschr. <b>165</b> , 250—260 (1925). — Zeitschr. f. Hygiene <b>105</b> , 601—613 (1926). — Zbl. f. Bakt., Abt. I, Beih. zu <b>97</b> , 162—164 (1926).	
— und Ziegler, J. . . . .	11, 38, 56, 57, 58, 78, 107, 134, 156, 168, 184, 265, 272, 287, 289, 304, 305, 369, 370, 375, 378, 394, 434, 437, 460—461, 483
— <sup>1)</sup> Annal. d. Phys. (4) <b>20</b> , 900—918 (1906).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>56</b> , 105—121 (1906).	
— <sup>3)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>20</b> , 189—214 (1909).	
— <sup>4)</sup> Berliner klin. Wochenschr. (1910).	
— <sup>5)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>64</b> , 471—489 (1914).	
Beck . . . . .	346
Beckmann . . . . .	253
— D. Archiv f. klin. Med. <b>135</b> , Heft 1—4 (1921).	
— E. . . . .	134
Beijerinck, M. W. . . . .	86
Bellow . . . . .	230
Bemmelen, J. M. van . . . . .	11, 73, 244, 378, 387, 494
Bence, J. . . . .	362
Benedicenti, A. und Rebello-Alves, S. . . . .	176
— Biochem. Zeitschr. <b>65</b> , 107—166 (1914).	
Beniasch, M. . . . .	230
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>12</b> , 268ff. (1912).	
Berczeller, L. und Csáki, L. . . . .	30
— Biochem. Zeitschr. <b>53</b> , 238—255 (1913).	
Berg, Walther . . . . .	486
Berger . . . . .	222
Berggren, R. E. . . . .	186
Berghaus, W. . . . .	412
Bergmann, M. . . . .	48, 150, 154, 157, 163
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. angew. Chemie 1925, Nr. 50.	
— <sup>2)</sup> Ber. d. D. Chem. Ges. <b>59</b> , 2973—2981 (1926).	
Bermann . . . . .	201
Bernad . . . . .	357
Bernoulli, E. . . . .	437
Berthelot, M. und Jungfleisch . . . . .	21
Berthold, G. . . . .	325
— Studien über Protoplasmamechanik (Leipzig 1886).	
Bertrand, G. . . . .	214
Best . . . . .	504
Betegh, L. von . . . . .	322
— Berliner Tierärztl. Wochenschr. 1912, Nr. 52.	
Bethe, A. . . . .	336, 405, 492, 497, 502, 504
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. <b>163</b> , 147—178 (1916).	
— <sup>2)</sup> Wiener med. Wochenschr.	
— <sup>3)</sup> Allg. Anatomie u. Physiologie d. Nervensystems, 276 u. ff. (Leipzig 1903). — Pflügers Arch. <b>183</b> , 289 u. ff. (1920).	

	Seite
Bethe, A.	
— und Toropoff, Th. . . . .	88, 99, 336
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>88</b> , 686—742 (1914); <b>89</b> , 597—637 (1915).	
Betzel . . . . .	455
— R. . . . .	266
Beyer, A. . . . .	407
Bezold, A. von . . . . .	295
Bierich, R. . . . .	446
— Pflügers Arch. <b>174</b> , 202 und ff. (1919).	
Bierry und Henri, V. . . . .	214
— Comptes rend. Soc. de Biol. <b>60</b> , 479 (1906).	
Billiter, J. . . . .	98
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>51</b> , 142 (1905).	
Biltz, W. . . . .	26, 33, 45, 46, 57, 69, 78, 98, 123, 145, 166, 167, 182, 443, 493
— <sup>2)</sup> Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. <b>37</b> , 3138 (1904).	
— Zeitschr. f. Elektrochemie 1904, Nr. 51.	
— <sup>4)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>23</b> (1909).	
— <sup>6)</sup> Zeitschr. f. physik. Chemie <b>91</b> , 705 u. ff. (1916).	
— und Gatin Grusżewska, L. . . . .	78
— Pflügers Arch. <b>105</b> , 115 (1904).	
— Much, H., und Siebert, C. . . . .	220, 229
— E. v. Behrings Beitr. z. experiment. Therapie, Heft 10.	
— und Steiner, H. . . . .	28
— Koll.-Zeitschr. <b>7</b> , 113 (1910).	
— und Vegesack, A. von . . . . .	45, 46, 123, 352
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>68</b> , 357—382 (1909); <b>66</b> , <b>73</b> , 481—512 (1910).	
Binz, A., Bauer, H. und Hallstein, A. . . . .	433
— Ber. d. D. chem. Ges. <b>53</b> , 416 (1920).	
Bircher, M. E. . . . .	349
— Pflügers Arch. <b>182</b> , 1 u. ff. (1920). — Journ. of lab. a. clin. Med. <b>7</b> (1922).	
Birstein . . . . .	456
Bischoff, E. . . . .	242, 245, 246
— Zeitschr. f. ration. Medizin <b>20</b> , 75—118 (1863).	
Bjerrum, Niels und Manegold, Erich . . . . .	122
— Koll.-Zeitschr. <b>42</b> , 97—112 (1927).	
Blasel, Leop. und Matula, Joh. . . . .	174
— Biochem. Zeitschr. <b>58</b> , 417—450 (1913).	
Blom . . . . .	208
Blumenfeld, F. . . . .	482
— Zeitschr. f. Laryng. u. Rhinol. <b>15</b> , 348 u. ff. (1927).	
Blumenthal, F. . . . .	416
— Berliner klin. Wochenschr. 1916, Nr. 2 u. 21.	
Blunschly, H. . . . .	361
Boas, F. . . . .	249, 267, 323, 54
— <sup>1)</sup> Die Pflanze als kolloides System. Verlag Dr. Datterer & Cie., Freising-München 1928.	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>117</b> , 166 u. ff. (1921); <b>129</b> , 144 u. ff. (1922).	
Bobertag, O. . . . .	74
Bodenstein, M. und Dietz . . . . .	212
Böhi, Paul . . . . .	57
— Inaug.-Dissertation, Zürich 1911.	
Bömer . . . . .	424
Bohr, Chr. . . . .	359
Bokorny . . . . .	440
Bechhold, Die Kolloide in Biologie u. Medizin. 5. verb. Aufl. . . . .	33

	Seite
Bondi, S., und Neumann, A. . . . .	275, 276, 427
— Wiener klin. Wochenschr. <b>20</b> , (1910).	
Boots und Cullen . . . . .	257
— Proc. of the Soc. of exper. Biol. and Med. <b>19</b> , 287 (1922).	
Bordet, J. . . . .	218, 224, 225, 226, 228, 231
— Ann. de l'Inst. Pasteur 1899, 225; 1900, 257; 1903, 161.	
Borowikow, G. A. . . . .	296, 297, 310
— Biochem. Zeitschr. <b>48</b> , 230—246 (1913) u. <b>50</b> , 119—128 (1913).	
— Koll.-Zeitschr. <b>15</b> , 27—30 (1914).	
Bösanyi, St. . . . .	446
Bottazzi, P., und seine Schüler . . . . .	124, 187, 337
— <sup>1)</sup> Rend. d. R. Acad. d. Lincei <b>17</b> , Serie 5a (1908); 2. Sem. fasc. 9, 10; <b>18</b> , Serie 5a (1909); 2. Sem. fasc. 8, 9, 10; <b>19</b> , Serie 5a (1910); 2. Sem. fasc. 4, 210.	
— Filippo . . . . .	124
— <sup>2)</sup> Rend. dell'Acad. d. Lincei <b>22</b> , Ser. 5a, 2. Sem. fasc. 6, 263—270 (1913).	
— <sup>3)</sup> Giorn. di Biolog. e. medicina sperim. <b>1</b> , fasc. 4 (1923).	
— Arch. ital. de Biologie <b>60</b> , fasc. 2, 3—7 (1913).	
— und seine Schüler . . . . .	337
— d'Agostino u. Quagliariello, Rend. dell'Acad. d. Lincei 1912 u. 1913.	
— und Onorato . . . . .	390
— Arch. Fisiol. <b>1</b> , 3 (1904).	
Botteri, A. . . . .	220
Bouchard . . . . .	295
Bourguignon, L. . . . .	427
— Compt. rend. Soc. Biol. <b>64</b> , Nr. 22, 1090.	
Bovie, W. T. . . . .	164
— Science <b>37</b> , Nr. 940, S. 24—25 u. 373—375 (1913).	
Bowmann . . . . .	379
Brach . . . . .	75
Bragg . . . . .	82
Brasch . . . . .	391
Brass, Kurt . . . . .	494
— Zeitschr. f. angew. Chemie <b>40</b> , 1218 u. ff. (1927).	
Braun, G. . . . .	410
Bredig, G. . . . .	2, 7, 95, 120, 173, 207, 211, 212, 425, 427
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>51</b> , (1898).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. Elektrochem. <b>6</b> , 33 (1899).	
— und Fajans . . . . .	212
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>73</b> , 25 (1910).	
— und Fiske, P. G. . . . .	212
— Biochem. Zeitschr. <b>46</b> , 7—23 (1912).	
Brenner . . . . .	437
Bresslau, E. . . . .	293
— Arb. a. d. Staatl. Inst. f. exper. Therapie a. d. Georg-Speyer-Haus, Heft 12. — Verh. d. D. Zoolog. Ges. <b>26</b> (Aug. 1921).	
Brickner . . . . .	502
Brieger, E. . . . .	359
Briggs . . . . .	38
Brinkmann, R. . . . .	385
— und v. Szent-Györgyi, A. . . . .	61, 122, 389, 414
— Biochem. Zeitschr. <b>139</b> , 261—273 (1923).	
Brodie . . . . .	384
Broemser . . . . .	403



Broemser	
— Zeitschr. f. Biologie <b>83</b> , 355 (1925).	
Brown, R. . . . .	49
Bruck . . . . .	234
— Münchener med. Wochenschr. 1917, (64), 25.	
Brunner . . . . .	422
Bruns, J. . . . .	455, 457, 460
Bubanovic, F. . . . .	330, 352, 448
Buchner . . . . .	217
Bütschli, O. . . . .	11
Bugarszky, J. . . . .	387
— St., und Liebermann, L. von . . . . .	171, 172
— Arch. f. d. ges. Physiol. <b>72</b> , 51 (1898).	
Buglia, G. . . . .	339
Bullova, J. G. M. . . . .	195, 401
Bunsen, R. . . . .	417, 442
Burian, R. . . . .	62
— <sup>1)</sup> Arch. di Fisiol. <b>7</b> , (1909) (Fano-Festschrift).	
— <sup>2)</sup> Pflügers Arch. <b>136</b> , 741—760.	
Burrows und Carrel, A. . . . .	274
Burton, R. . . . .	96
Buxton, B. H. . . . .	97, 500
Cajal, Ramon y . . . . .	448
Camerer jun. . . . .	295
Carrel, A., und Burrows . . . . .	274
— <sup>1)</sup> Journ. of exper. Med. 1910—1911.	
— <sup>2)</sup> Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 30.	
Caspari . . . . .	164
Cavadias, J. . . . .	431
Cernovodeanu und Henri, V. . . . .	319, 422
— Compt. rend. Soc. Biol. <b>61</b> , 122 (1906).	
Cervello . . . . .	414
Chalupecky . . . . .	164
— Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 31 u. 32.	
Chapman, L. M., Greenberg, D. M., and Schmidt, C. L. A. . . . .	496
— Journ. of biol. Chemistry <b>72</b> , 707 u. ff. (1927).	
Charrin, Henri, V., und Monnier-Vinard . . . . .	422, 429
— Compt. rend. Soc. Biol. <b>60</b> , 120 (1905).	
Chassin, S. . . . .	497
Chatterji . . . . .	288
Chiari, R. . . . .	74, 438
— Biochem. Zeitschr. <b>33</b> , 167 (1911).	
— und Januschke . . . . .	250
Chick, H., und Martin, C. J. . . . .	163, 167
— <sup>1)</sup> Journ. of Physiology <b>40</b> , 404 (1910); <b>43</b> , 1—27 (1911); <b>45</b> , 61—69 (1912); <b>45</b> , 261—295 (1912).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Journ. <b>7</b> , 92—95 (1913).	
Chirié und Monnier-Vinard . . . . .	422, 429
— Compt. rend. de la Soc. de Biologie <b>61</b> , 673 (1906).	
Clakovsky . . . . .	308
Clausius . . . . .	51
Clowes, G. H. A. . . . .	39, 267, 269
— Proc. of the Soc. f. exper. Biol. and Med. <b>11</b> , 1—5 (1913).	

	Seite
Clowes, G. H. A.	
— Koll.-Zeitschr. <b>15</b> , 123—126 (1914).	
Coca . . . . .	236
— and Kosakai . . . . .	235
— Journ. of Immun. 1920 (5), 297.	
Coehn, A. . . . .	87
— Ann. d. Physik <b>64</b> , 217 (1898).	
— Ann. d. Physik <b>30</b> , 777 (1909).	
Cohn . . . . .	422
— E. J. . . . .	162, 165, 167, 178, 182, 186
— Physiol. Reviews, Vol. <b>5</b> , 349—437.	
— und Berggren, R. E. . . . .	186
— Journ. of general Physiol. <b>7</b> , 45 u. ff. (1924).	
— und Conant, J. B. . . . .	162
— Proc. of the Nat. Acad. of Sciences <b>12</b> , 433—439 (1926).	
— Hendry, J. L. und Prentiss, A. M. . . . .	167, 178, 182, 186
— Journ. of. biol. Chem. <b>63</b> , 722—766 (1925).	
— H. . . . .	162
Cohnheim, Jul. . . . .	251
— Otto . . . . .	370
— und Tobler . . . . .	259
Collander, R. . . . .	57, 59, 60
— <sup>1)</sup> Kolloidchem. Beih. <b>19</b> , 72—105.	
— <sup>2)</sup> Kolloidchem. Beih. <b>20</b> , 273—287.	
— <sup>3)</sup> Soc. Scient. fennica; Comm. Biol. II, 6, 1—48.	
Conant, J. B. . . . .	162
Cori, J. . . . .	485
Cornalba, G. . . . .	397
— Rev. gén. du lait <b>7</b> , 33 u. 56 (1908).	
Coulter . . . . .	219, 224, 230, 352
— <sup>1)</sup> Journ. of gen. Physiol. <b>4</b> , 403 1922.	
— <sup>2)</sup> Journ. of gen. Physiol. 1921, 309.	
Cowradi . . . . .	321
Cramer . . . . .	396
— W. . . . .	293
— Journ. of Physiol. <b>50</b> , 322—334 (1916). — Biochem. Journ. <b>12</b> , 210—220 (1918).	
Credé . . . . .	419, 420, 421, 422
— <sup>1)</sup> Apotheker-Zeitung <b>11</b> , 165.	
— <sup>2)</sup> Kongreß d. D. Ges. f. chem. Therapie, Okt. 1896, S. 372.	
— <sup>3)</sup> Berliner klin. Wochenschr. 1901, Nr. 37.	
— <sup>4)</sup> Arch. f. klin. Chirurg. 1903, 69.	
— <sup>5)</sup> Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1904, 20.	
Crowe . . . . .	235
Csáki . . . . .	30
Cullen . . . . .	257
Cumming . . . . .	233
— Journ. of Inf. Dis. <b>18</b> , 151 1916.	
Cushny, A. R. . . . .	369
Czapek, Friedrich . . . . .	126, 266, 276, 446
— <sup>1)</sup> Ber. d. D. Botan. Ges. <b>28</b> , 159—169 (1910).	
— <sup>2)</sup> Verlag v. Gustav Fischer, Jena 1911.	

	Seite
Dabrowski, St. . . . .	80, 104, 166
— Bull. de l'acad. d. sciences de Cracovie, Ser. A, 1912, 485—526.	
Dakin . . . . .	222
— Journ. of biolog. Chem. 1912 (13), 357; 1913 (15), 263, 271.	
Dale, H. H. . . . .	222, 235, 236
— <sup>1)</sup> Biöchem. Journ. <b>13</b> , 248 (1919).	
— <sup>2)</sup> Journ. Pharm. Exp. Ther. <b>4</b> , 167 (1913).	
— und Hartley . . . . .	222
— and Kelleway . . . . .	235, 236
— Phil. Trans. Roy. Soc. <b>211 B</b> , 273 (1922).	
Damon . . . . .	312
Danielsen . . . . .	374
Davenport . . . . .	294
— Boston Soc. Nat. Hist. <b>28</b> , 73—84 (1897).	
David, E. . . . .	381
— Pflügers Arch. <b>208</b> , 146—176 (1925).	
Davidoff . . . . .	347
Davidsohn, H. . . . .	98, 227, 228
Dean, H. R. . . . .	232
Debye, P. und Scherrer, P. . . . .	73, 82
— Physikal. Zeitschr. <b>17</b> , 277 (1916).	
Dekhuyzen, C. . . . .	488
Della Valle, P. . . . .	313
— Arch. zool. italiano <b>6</b> , 37—321 (1912); ref. J. Spek, Arch. f. Entwicklungsmechanik <b>46</b> , 537—546 (1920).	
Demoor, J. . . . .	386
— und Philippson . . . . .	341
— Bull. de l'acad. de méd. de Belg. 1908—1909, S. 655.	
Denham, W. S. . . . .	212
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>72</b> , 641—694 (1910).	
Denys, G. und Leclef . . . . .	330
Dessauer, Fr. . . . .	164
— Zeitschr. f. Physik <b>12</b> , 38 (1922); <b>20</b> , 288 (1923).	
— und Caspari . . . . .	164
— Acta Rad. <b>6</b> , 241 (1926).	
Detering . . . . .	387
— Pflügers Arch. <b>214</b> , 744, 757 (1926).	
Determann, H. A. . . . .	361, 363
— Medizin. Klinik 1910, Nr. 27.	
Deutsch, D. . . . .	32, 66, 267
— Ber. d. D. chem. Ges. <b>60</b> , 1036 u. ff. (1927). — Arch. f. exper. Zellforsch. <b>6</b> , 440—443 (1928).	
Devaux . . . . .	36
Dhar, N. R. . . . .	78, 241
— Journ. of physical Chem. <b>30</b> , 378—382 (1926).	
— und Mitarbeiter . . . . .	78
— Koll.-Zeitschr. <b>33</b> , 18 u. ff. (1923); <b>35</b> , 144 u. ff. (1924).	
— und Chatterji . . . . .	288
Dhéré, Ch. . . . .	117
— Koll.-Zeitschr. <b>41</b> , 243 u. ff. u. 315 u. ff. (1927); vollst. Literatur.	
Diesselhorst und Freundlich . . . . .	9
— Elster-Geitel-Festschrift 1915, S. 453. — Zeitschr. f. Elektrochemie <b>22</b> , 27 (1916).	
Dietz . . . . .	212

	Seite
Doerr, R. . . . .	321
— <sup>1)</sup> Klin. Wochenschr. <b>2</b> , Nr. 20 (1923).	
— und Mitarbeiter . . . . .	223
— Zeitschr. f. Immunforsch. 1926.	
— und Berger, W. . . . .	222, 422
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. Hygiene <b>96</b> , 191 (1922).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>107</b> , 207; <b>131</b> , 351 (1922).	
— und Russ . . . . .	235, 236
Dold, H. . . . .	140, 235, 343, 406
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>31</b> , Heft 2 (1921).	
— <sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 3. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>31</b> , 161—169 (1921).	
Donders . . . . .	358
Donnan, F. G. . . . .	47, 62 u. ff., 124, 352
— Zeitschr. f. Elektrochem. <b>17</b> , 572—581 (1911).	
— und Harris, A. B. . . . .	46
— Transaction of the Chem. Soc. <b>99</b> , 1554—1577 (1911).	
Douglas, C. . . . .	224, 226
Dresel, E. G. . . . .	323
— Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 18.	
Dreyer, G. . . . .	224
— und Douglas, C. . . . .	224, 226
— und Hanssen, O. . . . .	164
— Comptes red. <b>145</b> , 234—236 (1907).	
— und Sholto, J. . . . .	28
— Proc. of Royal Soc. <b>82 B</b> , 168 u. 185 (1910).	
Dupré, Fr. . . . .	400
Durham . . . . .	228
Durig, A. . . . .	243, 331
— Pflügers Arch. <b>85</b> , 401—504 (1901).	
<b>Ebbecke, W.</b> . . . . .	<b>392</b>
— Biochem. Zeitschr. <b>12</b> , 485 (1908).	
<b>Eberstadt, O.</b> . . . . .	<b>499</b>
— Diss. (Heidelberg 1909).	
<b>Eden</b> . . . . .	<b>257</b>
— Zeitschr. f. Chirurgie <b>170</b> , 209 (1922).	
<b>Edinger, L., und Mayer</b> . . . . .	<b>489</b>
<b>Eggerth and Bellow</b> . . . . .	<b>230</b>
— Journ. gen. Physiol. <b>4</b> , 669 (1923).	
— und Reitstötter, J. . . . .	73, 182
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>123</b> , 363 u. ff. (1926).	
<b>Ehrlich, P.</b> . . . . .	34, 225, 279, 412, 413, 451, 463, 468, 469, 492, 496, 500, 502
— Deutsche med. Wochenschr. 1898, 597.	
— Klin. Jahrb. <b>6</b> (1897).	
— Münchner med. Wochenschr. 1903, Nr. 33 u. 34.	
<b>Eichengrün, A.</b> . . . . .	<b>494</b>
— Technologie d. Textilfasern <b>7</b> , 207—211 (Berlin).	
<b>Eichler, A.</b> . . . . .	<b>483</b>
<b>Einstein, A.</b> . . . . .	50, 55, 68
— <sup>1)</sup> Ann. d. Phys. (4), <b>19</b> , 289 (1906). — Koll.-Zeitschr. <b>27</b> , 137 (1920).	
<b>Eisenberg, Philipp</b> . . . . .	226, 355, 459, 502, 507
— <sup>1)</sup> Zentralbl. f. Bakt. (I) <b>69</b> , 173—227 (1913).	
— <sup>2)</sup> D. Militärarzt 1916, Nr. 25.	

	Seite
Eisenberg, Philipp	
— <sup>3</sup> ) Zentralbl. f. Bakt. (I) <b>71</b> , 420—503 (1913).	
— und Okolska, Marie . . . . .	454, 456, 461
— Zentralbl. f. Bakt. (I) <b>69</b> , 312—346 (1913).	
— und Volk . . . . .	224, 225, 229
— Zeitschr. f. Hygiene <b>40</b> , 155 (1902).	
Elias . . . . .	233
Ellinger, A. . . . .	253
— Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 6.	
— und Heymann, P. . . . .	349
— — und Klein . . . . .	253, 262, 263, 475
— Arch. f. exper. Pathol. u. Therapie <b>90</b> , 336—392 (1921); <b>91</b> , 28 (1921).	
— und Neuschlosz, S. M. . . . .	68, 349, 350
— Biochem. Zeitschr. <b>127</b> , 241 u. ff. (1922).	
Ellis, Risdale . . . . .	230
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>78</b> , 321—352 (1911); <b>80</b> , 597—616 (1912); <b>89</b> , 145—150 (1915).	
Elsner, Fr. . . . .	196
Emanuel, C. . . . .	407
— Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 30.	
Emlden und Parnass . . . . .	335
Emslander, Fritz . . . . .	201, 202, 203
— <sup>1</sup> ) Koll.-Zeitschr. <b>5</b> , 25 (1909).	
— <sup>2</sup> ) Koll.-Zeitschr. <b>6</b> , 156 (1910).	
— <sup>3</sup> ) Koll.-Zeitschr. <b>7</b> , 177 (1910).	
— <sup>4</sup> ) Allg. Brauer- u. Hopfenztg. 1911, 1494.	
— <sup>5</sup> ) Wochenschr. f. Brauerei 1926, Nr. 38.	
— und Freundlich, H. . . . .	202
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>49</b> , 322 (1904).	
— Richard . . . . .	201, 202
— Koll.-Zeitschr. <b>10</b> , 193 u. 196 (1912).	
Engelmann, Th. W. . . . .	331, 339
Engels . . . . .	246, 248, 501
— Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. <b>51</b> , 346—360 (1904).	
Eppinger, H. . . . .	382, 475
— Pathologie u. Therapie d. menschl. Ödems. Berlin 1917.	
Epstein, Emil, und Paul, Fritz . . . . .	234
— Arch. f. Hygiene <b>90</b> , Nr. 3 (1921). — Med. Klinik 1921, Nr. 29 u. 30. — Koll.-Zeitschr. <b>29</b> , 310 (1921).	
Erdstein, F., und Furth, L. . . . .	423
— Biochem. Zeitschr. <b>118</b> , 256 (1921).	
Ernst, P. . . . .	381
— Virchows Arch. <b>254</b> , 751—764 (1925). — Verh. d. D. Patholog. Ges. 1925, 242—247.	
Errico, G. D' . . . . .	339, 379
— und Savarese . . . . .	379
Etienne, G. . . . .	431
— Revue médicale de l'Est, 1. Sept. 1907.	
Ettisch, G., und Beck, W. . . . .	346
— Biochem. Zeitschr. <b>171</b> , 443—466; <b>172</b> , 1—9 (1926).	
— und Deutsch, D. . . . .	139
— Physikal. Zeitschr. <b>28</b> , 153—154 (1927).	
— und Ewig, W. . . . .	117
— Biochem. Zeitschr. <b>195</b> , 175—188 (1928).	

	Seite
Ettisch, G. und Beck, W.	
— Farmer Loeb, L. und Lange, B. . . . .	305
— Biochem. Zeitschr. <b>184</b> , 257 u. ff. (1927).	
— und Jochims, J. . . . .	403
— Pflügers Arch. <b>215</b> , 519 u. ff. u. 675 u. ff. (1927).	
— und Szegvari, A. . . . .	316
— Protoplasma <b>1</b> , 214—238.	
Eufinger, H. . . . .	347, 431
— Deutsche med. Wochenschr. 1928, Nr. 29. — Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. <b>73</b> , (1926); <b>74</b> (1926); <b>79</b> (1928).	
Euler, H. von . . . . .	55, 204, 207, 211
— und Nilsson, R. . . . .	78
— und Westgren . . . . .	78
Evans, von Moellendorf, H. M., Schulemann, W. und Wilborn, F. . . . .	503
— Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 30.	
<b>F</b> ähræus, Robin . . . . .	345, 356
— Acta medica scandinavica 1921.	
Fajan . . . . .	212
Falta, W. . . . .	259, 349
— Wiener klin. Wochenschr. 1926, Nr. 8 u. 9.	
— und Richter-Quittner, M. . . . .	422
— Biochem. Zeitschr. <b>115</b> , 40 (1921).	
Faraday, M. . . . .	84
Farmer-Loeb, L. . . . .	305, 344
Feist, C. . . . .	74
Fenyvessy und Freund . . . . .	235, 236
— Biochem. Zeitschr. <b>96</b> , 223 (1919).	
Fernau, A. und Pauli, Wo. . . . .	164
— Biochem. Zeitschr. <b>70</b> , 426—441 (1915).	
— und Spiegel-Adolf, M. . . . .	164
— Klin. Wochenschr. <b>6</b> , Nr. 38 (1927).	
Field, C. N. und Teague, O. . . . .	219
— Journ. of experim. Med. <b>9</b> , Nr. 1, S. 86—92.	
Filehne, W. . . . .	374, 484
— Berliner klin. Wochenschr. 1898, Nr. 3.	
— Arch. intern. de Pharmacodynamie <b>7</b> , Nr. 133 (1900).	
Filippi, E. . . . .	419, 421, 423, 426
— Lo sperimentale <b>62</b> , 503—522 (1908).	
— Arch. italiennes de biologie <b>50</b> , 175—189 (1908); <b>51</b> , 447—456 (1909).	
— und Rodolico . . . . .	426, 427
Findlay, A. . . . .	168
— Koll.-Zeitschr. <b>3</b> , 169 (1908).	
Finkelstein, H. . . . .	373
Fischer, A. . . . .	486, 490
— Bernhard . . . . .	256
— Der Entzündungsbegriff (J. F. Bergmann, München 1924).	
— Emil . . . . .	150, 151, 162, 205
— G. Heinrich und Fodor, A. . . . .	253
— Ztschr. f. exper. Medizin <b>29</b> , 465 u. ff., 509 u. ff. (1922).	
— H. W. . . . .	71, 443
— 1) Beitr. z. Biologie d. Pflanzen 1910.	
— 2) Biochem. Zeitschr. <b>27</b> , 223—245 (1910).	
— Bobertag, O. und Feist, C. . . . .	74

	Seite
Fischer, A.	
— Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. (1908), 3675.	
— H. W. und Brieger, E. . . . .	359
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>78</b> , 582—628 (1912).	
— und Jensen, P. . . . .	333, 334
— Biochem. Zeitschr. <b>20</b> , 143—165 (1909).	
— Martin H. 9, 74, 75, 134, 180, 251 u. ff., 252, 254, 255, 262, 297, 312, 332, 359, 366, 367, 370, 371, 373, 376, 377, 382, 383, 389, 390, 392, 396, 402	
— Das Oedem im experim. u. therapeut. Unterricht der Physiologie u. Pathologie der Wasserbindung im Organismus (Dresden 1910).	
— Die Nephritis. Eine experimentelle und kritische Studie ihrer Natur und Ursachen sowie der Prinzipien ihrer Behandlung (Dresden 1911).	
— <sup>1)</sup> Kolloidchem. Beih. <b>2</b> , 304 (1911).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>8</b> , 159—167 (1911).	
— <sup>3)</sup> Journ. of the Amer. Med. Assoc. <b>59</b> , 1429—1433 (1912).	
— <sup>4)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>16</b> , 106—109 (1915).	
— <sup>5)</sup> Kolloidchem. Beih. <b>4</b> , 343—412 (1913).	
— <sup>6)</sup> Science N. S. <b>41</b> , 584—586 (1915).	
— <sup>7)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>8</b> , 201—208 (1911).	
— <sup>8)</sup> Transact. of the Ass. of American Physicians <b>27</b> , 595—651 (1912).	
— <sup>9)</sup> Science N. S. <b>45</b> , 505—507 (1917).	
— <sup>10)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>33</b> , Heft 3 (1923). — Science <b>57</b> , 724—727 (1923).	
— <sup>11)</sup> Journ. of Laboratory and clinical Medicine <b>5</b> , Nr. 4 (1920).	
— <sup>12)</sup> Oedema and Nephritis. 3rd ed. John Wiley and Sons, New York 1921.	
— <sup>13)</sup> Kolloidchemie der Wasserbindung. Verlag Th. Steinkopff, Dresden 1927.	
— und von Fürth . . . . .	332
— und Hooker, M. O. . . . .	396, 403
— Journ. of Laboratory and clinical Medicine, Vol. III, Nr. 6 (1918).	
— M. H. und Strietmann, W. H. . . . .	341
— Koll.-Zeitschr. <b>10</b> , 65—77 (1912).	
— und Sykes, A. . . . .	385
— Koll.-Zeitschr. <b>14</b> , 215—229 (1914).	
— R. . . . .	414
Fischler, F. und Paul, Th. . . . .	422
— Zeitschr. f. klin. Medizin <b>99</b> , 447—485 (1924).	
Fiske . . . . .	212
Fitting . . . . .	271, 309
— Jahrb. f. wiss. Botanik <b>57</b> (1916).	
Flecker, L. . . . .	177
Fleisch, A. . . . .	361, 436
— Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. <b>94</b> , 22 (1922).	
— <sup>1)</sup> Schweizer med. Wochenschr. 1922, Nr. 23.	
— <sup>2)</sup> Pflügers Arch. <b>190</b> , 270 u. ff. (1921).	
Fleischmann . . . . .	232
Fletcher . . . . .	377
Fluri, M. . . . .	272
— Flora <b>99</b> , 81—126 (1908).	
Foà, C. und Aggazzotti, A. . . . .	429, 443
— Biochem. Zeitschr. <b>19</b> , (1909).	
Fodor, A. von . . . . .	130, 206, 207, 208, 212, 253
— und Fischer, G. H., siehe Fischer, G. Heinrich . . . . .	253
— und Mitarbeiter . . . . .	130, 206, 208
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>37</b> , Heft 1 u. 3 (1925).	

	Seite
Fodor, A. von	
— <sup>2)</sup> Fermentforsch. <b>6</b> , 269 (1922).	
— Koll.-Zeitschr. <b>37</b> , 234 u. ff. (1925).	
— und Schönfeld, R. . . . .	130
— Koll.-Zeitschr. <b>37</b> , 37 u. ff. (1925).	
Forssmann . . . . .	223, 233
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>37</b> , 78 (1911).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>121</b> , 180 (1921).	
Fouard, E. . . . .	123, 153, 202
— Koll.-Zeitschr. <b>4</b> , 185 (1909).	
— L'état colloidal de l'amidon (Laval 1911).	
Fraenkel, S., und Hamburg, M. . . . .	214
— Beitrag z. chem. Physiol. u. Pathol. <b>8</b> , 389—398 (1906).	
Frank, E. . . . .	260
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>70</b> , 129—142 (1910).	
Frankl . . . . .	477
— Arch f. experim. Pathol. u. Pharm. <b>57</b> (1907).	
Frei, W. . . . .	362
— Zeitschr. f. Infektionskrankh. u. Hyg. d. Haustiere <b>6</b> , 363—373 u. 446—475 (1909).	
— und Margadant, Chr. . . . .	453, 460
— Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere <b>15</b> , Heft 3, 4 u. 5 (1914).	
Fresenius, L., Eichler, A., und Lederer, H. . . . .	483
— Zeitschr. f. anorgan. u. allg. Chemie <b>160</b> , 273—296 (1927).	
Freudenberg und György . . . . .	298
— Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. <b>24</b> , 17—28 (1923). — Biochem. Zeitschr. <b>121</b> , 142—149 (1921); <b>124</b> , 299—310 (1921); <b>142</b> , 407—416 (1923).	
Freund . . . . .	228, 230, 235, 236
Freundlich, H. . . . . 14, 22, 23, 24, 25, 28, 32, 71, 82, 84, 93, 96, 311, 412, 451, 456.	
— <sup>1)</sup> Habilitationsschrift (Leipzig 1906).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>1</b> , 321 (1907); <b>7</b> , 193 (1910).	
— <sup>3)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>18</b> , 11—16 (1916).	
— <sup>4)</sup> 21. Hauptvers. d. D. Bunsen-Ges., Zeitschr. f. Elektrochem.	
— <sup>5)</sup> Protoplasma <b>2</b> , 293 u. ff. (1927).	
— und Abramson, H. A. . . . .	10
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>131</b> , 278 u. ff. (1927).	
— und Brossa . . . . .	99
— und Ettisch . . . . .	91
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>116</b> , 40 (1925) (40 od. 401, vgl. Manuskript Heymann).	
— und Farmer-Loeb, L. . . . .	119, 305
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>150</b> , 522—534 (1924).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>180</b> , 141 u. ff. (1927).	
— und Losev, G. . . . .	27, 493
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>59</b> , 284—312 (1907).	
— und Rona . . . . .	91, 99
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>81</b> , 87 (1917).	
— <sup>2)</sup> Sitzungsber. d. Preuß. Akademie d. Wiss. <b>20</b> , 397 (1920).	
— und Schucht, H. . . . .	25
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>85</b> , 660—680 (1913).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>85</b> , 641—659 (1913).	



	Seite
Frey, E. . . . .	383, 390, 474
— Pflügers Arch. <b>120</b> , 66—136 (1907); <b>139</b> , 435—464 (1911).	
— W. . . . .	253
— Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. <b>19</b> , 422 (1921).	
Fricke, H. . . . .	78
— R. . . . .	208
— Ber. d. D. Chem. Ges. <b>57</b> , 310—315; 765—768.	
Friedberger, E. . . . .	321
— Med. Klinik 1919, 473.	
— und Mitarbeiter . . . . .	236, 321, 425
— Sämtl. in d. Zeitschr. f. Immunitätsforschg.	
— Zeitschr. f. Immunitätsforschg. (I) <b>13</b> , 1—24, 127—150.	
— und Tsuneoka, R. . . . .	418
— Zeitschr. f. Immunitätsforschg. <b>20</b> , 405—416 (1914).	
Friedemann, U. . . . .	96, 97, 99, 176, 177, 180, 228, 230, 232, 325
— <sup>1)</sup> Arch. f. Hygiene <b>55</b> , 361—389 (1906).	
— <sup>2)</sup> in Oppenheimers Handb. d. Biochemie <b>3</b> , 2.	
— und Friedenthal, H. . . . .	177, 180, 228
— Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie <b>3</b> , 73—88 (1906).	
Friedenthal, H. . . . .	4, 180, 186, 228
— Ber. d. D. Chem. Ges. <b>44</b> , 904—908 (1911).	
Friedländer, J. . . . .	68
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>38</b> , 430 (1901).	
Friedrich und Knipping . . . . .	81
Fürth, R., und Bechhold . . . . .	346
— und Keller . . . . .	346
Fürbringer . . . . .	316
Fürth, L. von . . . . .	332, 336, 339, 423
— O. von und Bubanovic, F. . . . .	56
— Biochem. Zeitschr. <b>90</b> , 266 u. ff. (1918) u. <b>92</b> , 139 u. ff. (1918).	
— Otto von und Lenk, Emil . . . . .	71, 191, 333
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel <b>24</b> , 189—197 (1912).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>33</b> , 341—380 (1911).	
— und Schütz, J. . . . .	214
— Beitrag z. chem. Physiol. u. Pathol. <b>9</b> , 28—49 (1907).	
Fuhrmann, L. und Kisch, B. . . . .	344
— Zeitschr. f. exper. Medizin <b>24</b> , 84 (1921); vgl. auch Kisch u. Remertz.	
Funk . . . . .	297
— Die Vitamine (Berlin 1922).	
Gabritschewsky, A. . . . .	328
Gärtner, A. . . . .	193
Gaidukow, N. . . . .	307, 308
— Dunkelfeldbeleuchtung und Ultramikroskopie in der Biologie und Medizin (Jena 1910).	
Galeotti, G. . . . .	390
— Arch. f. Anat. u. Physiol. Abt. 200 (1902).	
Gans, R. . . . .	9, 84
Garmus, A. . . . .	502
— Zeitschr. f. Biologie <b>58</b> , 185—236 (1912).	
Gatin-Gruszevska, Z. . . . .	78, 154
— Pflügers Arch. <b>103</b> (1904).	
Gebhardt, F. A. M. W. . . . .	300
— Arch. f. Entwicklungsmechanik <b>32</b> , 727—734 (1911).	

	Seite
Gebhardt, F. A. M. W.	
— W. . . . .	290
Gengou, O. . . . .	231, 425
— Compt. rend. Acad. d. sc. <b>138</b> (1906).	
George, Lloyd . . . . .	379
— Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 13.	
Georgi . . . . .	227, 232, 234
Georgievics, G. von . . . . .	493
— Koll.-Zeitschr. <b>10</b> , 31 ff. (1912); <b>14</b> , 69 ff. (1914).	
Geppert, J. . . . .	462, 463, 464
— <sup>1</sup> ) Berliner klin. Wochenschr. 1899, Nr. 36 u. 37.	
— <sup>2</sup> ) Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 51.	
Gerhartz, H. . . . .	243, 294, 295
— <sup>1</sup> ) Pflügers Arch. <b>133</b> , 397—499 (1910).	
— <sup>2</sup> ) Pflügers Arch. <b>135</b> , 104—170 (1910).	
Gerngroß, O. . . . .	181, 182
— Zeitschr. f. angew. Chemie 1925, Nr. 5.	
Gesell, Robert A. . . . .	381
— Americ. Journ. of Physiol. <b>34</b> , 186—202 (1914).	
Geys, L. . . . .	201, 202
— Wochenschr. f. Brauerei 1926, Nr. 39; 1927, Nr. 13. — Zeitschr. f. d. ges. Brauwesen 1922, 2. — Wochenschr. f. Brauerei 1928, 1.	
Gibbs, W. . . . .	25
Giemsa, G. . . . .	322, 505
Gieson, van . . . . .	500
Gilbert . . . . .	295
Gildemeister und Weiß . . . . .	336
Gins . . . . .	322
Girard . . . . .	61, 371
— Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. <b>146</b> , 927 (1908); <b>148</b> , 1047 u. 1186 (1909); <b>150</b> , 1446 (1910). — Journ. d. physiol. et pathol. Gen. <b>12</b> , 471 (1910).	
Girard-Mangin und Henri, V. . . . .	229
— Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. <b>6</b> , 6 (1904).	
Glanzmann . . . . .	250
— Jahrb. f. Kinderheilkunde <b>101</b> .	
Glenny und Walpole . . . . .	219
— Biochem. Journ. <b>9</b> , 298 (1915).	
Golder, M. . . . .	344
— Dissertation (Frankfurt a. M. 1926).	
Goldmann, E. . . . .	502
— Sekretion d. ges. u. kranken Organismus im Licht d. vitalen Färbg. (Laupp- sche Buchh., Tübingen 1912).	
Goldschmidt . . . . .	431
— R. und Präbram, E. . . . .	448
— Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therapie <b>6</b> , 1 (1909).	
Golgi, C. . . . .	291, 501
Goll . . . . .	381
Gollwitzer-Meier, K. . . . .	352
Golodetz, L. . . . .	185
— und Unna, P. G. . . . .	506
Gonell . . . . .	158, 281
Goppelsröder . . . . .	125
Gorter, E. und Grendel, F. . . . .	36
— Transact. of the Faraday Soc. <b>22</b> , 477—483 (1926).	

	Seite
Gortner, R. A. . . . .	198
Gottlieb, R. . . . .	381, 437, 475
— und Magnus, R. . . . .	382
— Arch. f. experim. Path. u. Pharm. <b>45</b> , 223 (1901).	
Gouy . . . . .	90
Graham, Th. . . . .	1, 2, 12, 55, 58, 96, 109, 166
— Philos. Transactions <b>1</b> , 183 (1861) und Liebigs Ann. d. Chemie <b>121</b> (1862).	
— Stephan . . . . .	55
Greenberg, D. M. . . . .	496
Gregor . . . . .	341
— Pflügers Arch. <b>101</b> (1904).	
de Gregorio Rocasolano . . . . .	79, 212, 309
— <sup>1)</sup> Kolloidchem. Beih. <b>19</b> , 441 u. ff.	
— <sup>2)</sup> Socied. de Biologia (Barcelona 1916).	
Gros, O . . . . .	420
— Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. <b>79</b> , 375—406 (1912).	
— und O'Connor, J. M. . . . .	426
— Arch. f. experim. Pathol. und Pharm. <b>64</b> , 456—467 (1911).	
Grosser, P. . . . .	194, 401
— Biochem. Zeitschr. <b>48</b> , 427—431 (1913).	
Grossin . . . . .	196
Gruber und Durham . . . . .	228
Grünwald . . . . .	475
Grützner, P. von . . . . .	404
Grund, G. . . . .	431
— Zentralbl. f. inn. Medizin <b>34</b> , 1169 (1913).	
Gudzent, F. . . . .	304
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>63</b> , 455—477 (1909).	
Gürber, A. . . . .	272, 355, 371
Guerrini . . . . .	330
Guggenheim, M. . . . .	37, 212
Gully . . . . .	378
Gumilevskij, G. O. . . . .	368
— Pflügers Arch. <b>39</b> , 566 (1886).	
Gurwitsch, L. . . . .	3, 27, 207
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>32</b> , 87 (1923).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>33</b> , 321 (1923).	
— <sup>3)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>107</b> , 236—248 (1923).	
Gutbier, A., Huber, J. und Schieber, W. . . . .	111
— Ber. d. D. chem. Ges. <b>55</b> , 1518 u. ff.	
György, P. . . . .	65, 298, 350
<b>H</b> aan, J. de . . . . .	330
Haber, F. . . . .	19
— Ann. d. Phys. (4) <b>26</b> , 927 (1908). — Zeitschr. f. physik. Chem. <b>67</b> , 385 (1909).	
— und Klemensiewicz . . . . .	91
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>67</b> , 385 (1909).	
Häberle . . . . .	20
Häbler, C. . . . .	329
Häckel . . . . .	280
Haffner, F. . . . .	249, 336, 441
— Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. <b>105</b> , 307—318 (1925).	

	Seite
Hahn, F.-V. von . . . . .	137, 393
— <sup>1)</sup> Dispersoidanalyse (Th. Steinkopff, Dresden 1928).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>178</b> , 245—269; 227—285 (1926).	
— und Trommsdorff, R. . . . .	227
— Münchener med. Wochenschr. 1900, Nr. 19.	
Hailer, E. . . . .	220
— Arb. a. d. K. Gesundheitsamt <b>29</b> , H. 2 (1908).	
Hajos . . . . .	319
Hales . . . . .	71
Haller . . . . .	29
— Kolloidchem. Beih. <b>13</b> , 61 (1920).	
Halliburton . . . . .	245
— Ergebn. d. Physiol. <b>4</b> (1905).	
Hallstein, A. . . . .	433
Halpert . . . . .	256, 348
Hamburg, M. . . . .	214
Hamburger, H. J. . . . .	255, 262, 272, 330, 355, 362, 371, 422
— Biochem. Zeitschr. <b>11</b> , 443—480 (1908).	
— und Brinkmann, R. . . . .	385
— Biochem. Zeitschr. <b>88</b> , 97 (1918); <b>94</b> , 131 (1919).	
— und Bubanovic, F. . . . .	352
— Proc. of the Akademie van Wetenschappen, Amsterdam (1910), 258—270.	
— de Haan, J. und Bubanovic, F. . . . .	330
— K. Akad. d. Wetensch., Amsterdam (1911), 982—1002.	
— und Hekma . . . . .	329
— Biochem. Zeitschr. <b>3</b> , 88—108; <b>7</b> , 102—116 (1906—1907); <b>9</b> , 275—306; <b>9</b> , 512—521 (1907); <b>24</b> , 470—477 (1910).	
Hammarsten . . . . .	186
Hammun . . . . .	225
Hand . . . . .	206
Handovsky, H. . . . .	94, 169, 170, 174, 346, 363, 404, 411, 415, 445
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>4</b> u. <b>5</b> (1910).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>25</b> , 510 (1910).	
— <sup>4)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1925, Nr. 3.	
— <sup>3)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1924, Nr. 34.	
— <sup>5)</sup> Klin. Wochenschr. <b>1</b> , Nr. 31.	
— <sup>6)</sup> Klin. Wochenschr. <b>4</b> , Nr. 23.	
— <sup>7)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>36</b> , 292—297.	
— <sup>8)</sup> Pflügers Arch. <b>195</b> , 253—265 (1922).	
— und Pick, E. . . . .	345
— Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. <b>71</b> , 62—88 (1912).	
Hannover . . . . .	489
Hanssen, O. . . . .	164
Hansteen-Cranner, B. . . . .	267
— <sup>1)</sup> Meld. fra Norges Landbrukshöiskole <b>2</b> , 1 u. ff. (1922).	
— <sup>2)</sup> Meld. fra Norges Landbrukshöiskole, Heft 1 u. 2 (1922).	
Hanzlik, P. . . . .	411
— Journ. of pharmacol. and experim. Therap. 1924, 23.	
Harden, A., und Young, W. J. . . . .	214
— Proc. Roy. Soc. <b>77</b> , B, 405—520 (1906); <b>78</b> , B, 369—375 (1906).	
Hardy, W. B. . . . .	32, 178, 179, 309
— <sup>1)</sup> Proc. Royal Soc. London <b>79</b> , 413—426, Serie B.	
— <sup>2)</sup> Journ. of Physiol. <b>47</b> , 108—111 (1914).	
Harkins . . . . .	32

	Seite
Harlow, M. M., und Stiles, P. G. . . . .	213
— Journ. of biol. Chemie <b>6</b> (1909).	
Harnack, E. . . . .	162
Harpuder, Karl . . . . .	482, 483
— Biochem. Zeitschr. <b>183</b> , 45—62 (1927). — Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 11.	
Harris . . . . .	46
Hartley . . . . .	222
Hashimoto . . . . .	235
Hasselbach, K. A. . . . .	187, 347, 348
— Biochem. Zeitschr. <b>74</b> , 56 (1916); <b>78</b> , 112 (1916).	
Hata . . . . .	323
Hatschek, Emil . . . . . 11, 16, 38, 68, 284, 285, 288, 290, 362, 399	
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>6</b> , 254—258 (1910).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>7</b> , 81—86 (1910).	
— <sup>3)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>11</b> , 280—284 (1912).	
— <sup>4)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>12</b> , 238—246 (1913).	
— <sup>5)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>9</b> , 97—100 (1911); <b>10</b> , 124—126 (1912); <b>14</b> , 115—122 (1914).	
— <sup>6)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>7</b> , 301 (1910); <b>8</b> , 34 (1911); <b>12</b> , 238 (1912).	
— <sup>7)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>11</b> , 280—284 (1912) u. Transact. of the Faraday Soc. <b>9</b> , 80.	
— <sup>8)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>13</b> , 88 (1913).	
— <sup>9)</sup> Proc. of the Royal Soc. A. Vol. <b>99</b> , 496 u. ff. (1921).	
— <sup>10)</sup> Naturwissenschaften 1927, Heft 17.	
Hattori, K. . . . .	161, 354
— Biochem. Zeitschr. <b>119</b> , 45 u. ff.	
Hauberrisser, E., und Schönfeld, F. . . . .	74
— Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. <b>71</b> , 102—128 (1913).	
Haurowitz, F., und Braun, G. . . . .	410
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>123</b> , 79 u. ff. (1922).	
Hausmann, J. . . . .	288
— Zeitschr. f. anorg. Chem. <b>40</b> , 110—145 (1904).	
— W., und Spiegel-Adolf, M. . . . .	164
— Klin. Wochenschr. <b>6</b> , Nr. 46 (1927).	
Hay . . . . .	477
— Journ. of Anat. and Physiol. <b>16</b> u. <b>17</b> .	
Heald, F. D. . . . .	440
Hebler, F. . . . .	141
Hecker . . . . .	227
Hedin, S. G. . . . .	29, 208, 215, 355
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. <b>60</b> , 360 (1895).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Journ. <b>1</b> , 484—495 (1906).	
— <sup>3)</sup> Biochem. Journ. <b>1</b> , 474 u. 484 (1906); <b>2</b> , 27; 81 u. 112 (1906).	
— <sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>50</b> , 497 (1907); <b>60</b> , 364 (1909).	
— <sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>72</b> , 187—214 (1911).	
— und Masai, J. . . . .	395
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>100</b> , 263 (1917); <b>112</b> , 121, 252 (1919).	
Hedvall . . . . .	78
Heesch, K. . . . .	254
Heffter . . . . .	249
Heidelberger . . . . .	222, 223
— and Avery . . . . .	222, 223
— Journ. of Exp. Med. <b>38</b> , 73 (1923).	

	Seite
Heidenhain, M. . . . .	368, 493
— Pflügers Arch. <b>56</b> , 579 (1894).	
Heilbronn . . . . .	291, 446
Heilbronn, A. . . . .	308
— Jahrb. f. wissensch. Botanik <b>53</b> , 357 (1914).	
Heilbrunn, L. V. . . . .	291, 307, 308, 309, 310, 311, 446
— <sup>1)</sup> Colloid Chemistry of Protoplasm. (Colloid Symposium Monograph 1925?) Chemical Catalog Co New York. Dort weitere Literatur.	
— <sup>2)</sup> Amer. Journ. of Physiol. <b>64</b> , 481—498 (1923).	
— <sup>3)</sup> Arch. f. experim. Zellforsch. <b>4</b> , 246—263 (1927).	
Heinz . . . . .	464
Hekma, E. . . . .	9, 180, 329
— Biochem. Zeitschr. <b>62</b> , 161—179 (1914); <b>63</b> , 184—220; <b>64</b> , 86—102; <b>65</b> , 311—331; <b>73</b> , 370—453 (1916); <b>74</b> , 63—92, 219—238; <b>199</b> , 333—365 (1928).	
Helbig . . . . .	507
Held . . . . .	260
— Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. <b>53</b> , 227.	
Hellwig und Neuschlosz . . . . .	349
— Klin. Wochenschr. <b>1</b> (1922).	
Helmholtz . . . . .	90, 402
Henderson, L. J. . . . .	348
— Ergebn. d. Physiol. <b>8</b> , 254 u. ff. (1909).	
Hendry, J. L. . . . .	167, 178, 182, 186
Henri, V. . . . .	95, 211, 214, 229, 319, 422, 429
— Compt. rend. <b>147</b> , 62—65.	
Henry . . . . .	21
Herbst, C. . . . .	294, 438
— Zeitschr. f. wiss. Zool. <b>55</b> , 446—518 (1892). — Mitt. d. zool. Stat. Neapel <b>11</b> (1893). — Arch. f. Entwicklungsmechanik <b>2</b> (1896); <b>5</b> (1897); <b>9</b> (1900). — Habilitationsschr. (Leipzig 1901). — Arch. f. Entwicklungsmechanik <b>17</b> (1904).	
Hermann, H. . . . .	335
— und Dupré, Fr. . . . .	400
— Pflügers Arch. <b>26</b> , 442.	
— und Perutz . . . . .	234
Herwerden, M. A. van . . . . .	309, 313, 488
— <sup>1)</sup> Arch. f. experiment. Zellforsch. <b>1</b> .	
— <sup>2)</sup> Protoplasma <b>2</b> (1927).	
— Protoplasma <b>1</b> , 366—391 (1926); <b>4</b> , 521—526 (1928). — Biol. Zentralbl. <b>44</b> , 579—582 (1924).	
Herzberg, K. . . . .	422
— Zentralbl. f. Bakteriologie, I, <b>90</b> , Heft 2 (1923).	
Herzog, R. O. . . . .	27, 46, 55, 104, 105, 107, 150, 158, 166, 167, 181, 182, 206, 281, 408.
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. Elektrochem. <b>13</b> , 533—539 (1907).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. Elektrochem. <b>16</b> , 1003—1004 (1910).	
— <sup>3)</sup> Vortrag auf der Naturforscherversammlung Innsbruck (1924).	
— und Adler, J. . . . .	27, 408
— Koll.-Zeitschr. <b>8</b> , 209 (1911).	
— und Betzel . . . . .	455
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>67</b> , 309—313 (1910).	
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>74</b> , 221—242 (1911).	
— und Cohn, H. . . . .	162

Herzog, R. O.	
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>169</b> , 305 (1927).	
— und Jancke . . . . .	9, 152, 157, 162, 331
— <sup>1)</sup> Naturwissenschaften <b>14</b> , 1223 (1926).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. Physik <b>3</b> , 196 (1920). — Ber. d. D. chem. Ges. <b>53</b> , 2162 (1920). — Festschr. d. Kaiser-Wilh.-Ges. 1921, S. 115.	
— <sup>3)</sup> Ber. d. D. chem. Ges. <b>59</b> , 2487 (1926).	
— und Kasarnowski, H. . . . .	105, 206, 213
— Biochem. Zeitschr. <b>11</b> , 172 (1908).	
— Krahn, E. und Kobel, M. . . . .	162
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>134</b> , 290 u. 296 (1924).	
— und Polotzky, A. . . . .	57, 107
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>87</b> , 449—489.	
Heß, K. . . . .	150, 157
— Weltzien, W. und Messmer, E. . . . .	157
— Annalen d. Chemie <b>435</b> , 1 (1924).	
— W. R. . . . .	11, 68, 70, 131, 132, 361
— <sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1907, Nr. 32.	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>27</b> , 1—11, 154—163 (1920). — Pflügers Arch. <b>162</b> , 187. — Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. <b>7</b> , 2. Hälfte 904—933.	
— <sup>3)</sup> Schweizer med. Wochenschr. <b>53</b> , Nr. 47 (1923). — Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. <b>23</b> (1923).	
Hessberg, P. . . . .	233
Heubner . . . . .	249
— W. . . . .	442
— Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 14 u. 29.	
— und Rona, P. . . . .	298, 299
— Biochem. Zeitschr. <b>135</b> , 248—281 (1923).	
Heyden, von . . . . .	120
Heymann, E. . . . .	103, 119, 181, 227, 262, 263, 421, 475
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>118</b> , 65—78 (1925).	
— und Oppenheimer, F. . . . .	175, 176
— Biochem. Zeitschr. <b>199</b> , 468—497 (1928).	
— P. . . . .	253, 262, 263
— Walter . . . . .	332
— Pflügers Arch. <b>210</b> , 187 u. ff. (1925).	
Hiege . . . . .	147
Hill . . . . .	278
Hirschfeld, L. . . . .	327
— Zeitschr. f. allg. Physiol. <b>9</b> , 529—534.	
— M. . . . .	171
Hoeber, F. . . . .	438
— R. . . . .	93, 269, 271, 336, 338, 339, 352, 355, 369, 372, 378, 384, 385, 387, 404, 405, 435, 440, 446, 447, 448, 463, 469, 470, 502.
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. <b>70</b> , 624 (1898); <b>74</b> , 246 (1899).	
— <sup>2)</sup> Pflügers Arch. <b>81</b> , 522 (1900).	
— <sup>3)</sup> Physikal. Chem. d. Zelle u. d. Gewebe (Leipzig 1911).	
— <sup>4)</sup> Pflügers Arch. <b>120</b> , 508 (1907).	
— <sup>5)</sup> Physikal. Chem. u. Physiol. aus A. v. Korányi u. P. F. Richter, Physikal. Chem. u. Med. (Leipzig 1907) <b>1</b> , 389.	
— <sup>6)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>14</b> , 209 (1908).	
— <sup>7)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>14</b> , 209 (1908). — Pflügers Arch. <b>134</b> , 311 (1910).	
— <sup>8)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>17</b> , 518 (1909).	
— <sup>9)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>70</b> , 134—145 (1910).	

- Hoeber, F.  
 — <sup>10)</sup> Zeitschr. f. allg. Physiol. **10**, 173—189 (1910).  
 — <sup>11)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. **134**, 311—336 (1910).  
 — <sup>12)</sup> Biolog. Zentralbl. **31**, 575—579 (1911).  
 — <sup>13)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. **150**, 15—45 (1913).  
 — <sup>14)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 10.  
 — <sup>15)</sup> Biochem. Zeitschr. **67**, 420—430 (1914).  
 — <sup>16)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 16.  
 — <sup>17)</sup> Klin. Wochenschr. **4**, Nr. 28 (1925).  
 — <sup>18)</sup> Klin. Wochenschr. **6**, Nr. 15 (1927).  
 — <sup>19)</sup> Pflügers Arch. **216**, 402 u. ff. (1927).  
 — und Chassin, S. . . . . 497  
 — Koll.-Zeitschr. **3**, 76 (1908).  
 — und Kanai, T. . . . . 329, 330  
 — Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 5.  
 — und Waldenberg . . . . . 338  
 — Pflügers Arch. **126**, 331 (1909).
- Höhnel, von . . . . . 73
- Hoff, J. H. van't . . . . . 42
- Hofmann, F. B. . . . . 27, 40  
 — <sup>1)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. **83**, 385 (1913).  
 — <sup>2)</sup> Zeitschr. f. Biologie **63**, 386 u. ff. (1914).
- Hofmeister, F. . . . . 74, 111, 135, 170, 189, 306, 368, 369, 386, 392, 472  
 — <sup>1)</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **27**, 395 (1890); **28**, 210 (1891).  
 — <sup>2)</sup> Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **18**, 717—724 (1914).  
 — und Pick, A. . . . . 189
- Holde, D. . . . . 68
- Hollander, R. . . . . 268
- Hollinger . . . . . 260  
 — Biochem. Zeitschr. **17**, 1 (1908).
- Hooker, D. R. . . . . 381  
 — Amer. Journ. Physiol. **27**, 24—44 (1910).  
 — M. O., und Fischer, M. H. . . . . 255, 396, 403  
 — Koll.-Zeitschr. **10**, 283—294 (1912).
- Hoppe-Seyler, F. . . . . 252
- Hülse, W. . . . . 253, 474  
 — Virchows Arch. **225**, 234 (1918).
- Hunt, Reid . . . . . 420
- Hunton, Massucci and Hammun . . . . . 225  
 — Journ. of Am. Chem. Soc. **42**, 2654 (1920); Journ. of Immun. **6**, 185 (1921).
- Inada, R. . . . . 363, 437
- Iscovesco, H. . . . . 209, 343, 352, 379  
 — <sup>1)</sup> Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60** (1906).  
 — <sup>2)</sup> Etudes sur les humeurs de l'organisme (Paris 1906).  
 — <sup>3)</sup> Biochem. Zeitschr. **24**, 53—78 (1910).
- Ishizaka, N. . . . . 96  
 — Zeitschr. f. physik. Chem. **83**, 97—128 (1913).
- Izar, G. . . . . 237, 344, 419, 420, 423, 425, 426, 427, 431, 433, 441  
 — <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. **20**, 249 u. 266 (1909).  
 — <sup>2)</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig. **2**.  
 — <sup>3)</sup> Zeitschr. f. klin. Medizin **68**, 5 u. 6.



	Seite
Jacobson, P. . . . .	212
Jacobsthal . . . . .	234
Jacoby, M., und Schütze, A. . . . .	213
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>4</b> , 730—739 (1910).	
Jacqué, L., und Zunz, E. . . . .	220, 221
— Arch. intern. d. Physiol. <b>8</b> , 227—270 (1909).	
Jacques . . . . .	312
Jagič, N. . . . .	226, 229
Jahnson-Blom . . . . .	208
Jakubowitsch . . . . .	295
— Arch. f. Kinderheilk. <b>14</b> , 355 (1893).	
Jancke . . . . .	152, 157, 162, 281, 331
Jancso jun., N. von . . . . .	469
— Deutsche med. Wochenschr. 1927, Nr. 27.	
Jander . . . . .	8
— Zeitschr. f. anorg. Chem. <b>127</b> , 68 (1923).	
Januschke . . . . .	250
Jappelli, G., und D'Errico, G. . . . .	339
Jarisch . . . . .	232
Jensen, P. . . . .	333, 334
Jochim . . . . .	403
Joel, Arthur . . . . .	448
— Arch. f. d. ges. Physiol. <b>161</b> , 5—44 (1915).	
Joël, Ernst . . . . .	393, 407
— <sup>1)</sup> Das kolloide Gold in Biologie u. Medizin (Leipzig 1925).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>119</b> , 93—107 (1921). — Zeitschr. f. Urologie <b>16</b> , 124 bis 139 (1922).	
Joos . . . . .	225
Jost, L. . . . .	408
— Tharandter forstl. Jahrb. <b>60</b> , 331—334 (1909).	
Juckenack . . . . .	196
Jung, E. . . . .	164
Jungfleisch . . . . .	21
Jürgensen, Chr. . . . .	163, 190
— Arch. f. Verdauungskrankh. <b>22</b> , Heft 1 u. 2 (1916).	
<b>K</b> ähler . . . . .	483, 484
Kahlenberg und True . . . . .	440
Kaho, Hugo . . . . .	271, 269, 309
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>117</b> , <b>120</b> , <b>123</b> (1921). — Acta Univ. Dorpat A. V. 4 (1923).	
— <sup>2)</sup> Univ. Dorpatensis Inst. Botanici opera Nr. 18.	
Kalbach . . . . .	203
Kallert, E. . . . .	192
— Archiv f. Hygiene <b>93</b> , 187—204 (1923).	
Kallmann, H. und Dorsch, K. E. . . . .	37
Kanai, T. . . . .	329, 330
Kappers, C. U. Ariens . . . . .	287
— Folia Neuro-Biologica <b>1</b> , Nr. 2 u. 4 (1908).	
Kapsenberg . . . . .	233
Karczag, L. . . . .	28, 101, 319, 503
— Biochem. Zeitschr. <b>138</b> , 344—396, 429—440 (1923).	
— und Hajós, K. . . . .	319
— Biochem. Zeitschr. <b>138</b> , 408—411 (1923).	

	Seite
Karczag, L.	
— und Paunz . . . . .	305
— Biochem. Zeitschr. <b>138</b> , 412—428 (1923).	
— und Sternberg, F. . . . .	101
— Biochem. Zeitschr. <b>138</b> , 397—403 (1923).	
— und Vándorfy, J. . . . .	101
— Biochem. Zeitschr. <b>138</b> , 404—407 (1923).	
Karplus, Hans . . . . .	114
Karrer, P. . . . .	154, 158
— Polymere Kohlenhydrate (Leipzig, Akadem. Verlagsgesellschaft 1925).	
Kartaschoff, V. . . . .	496
Kasarnowski, H. . . . .	105, 206, 213
Kaserer . . . . .	323
— Zentralbl. f. Bakt. (II) <b>30</b> , 509 (1911).	
Katz, J. R. . . . .	72, 73, 76, 82, 181, 200, 334, 409
— <sup>1)</sup> Gesetze d. Quellung (Th. Steinkopff, Dresden 1916).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. Elektrochem. <b>17</b> , 800—805 (1911).	
— <sup>3)</sup> Zeitschr. f. Elektrochem. <b>19</b> , 202—206 (1913).	
— <sup>4)</sup> Die Quellung (Ergebn. d. exakt. Naturwissenschaften, Berlin 1924).	
— <sup>5)</sup> Physikal. Zeitschr. <b>25</b> , 321—326 (1924).	
— und Gerngroß, O. . . . .	181
— Naturwissenschaften <b>13</b> , 900—903 (1925).	
— und Samwel, P. J. P. . . . .	36
— Naturwissenschaften 1928, 492.	
Katzenellenbogen . . . . .	370
— Pflügers Arch. <b>114</b> , 522 (1906).	
Kaurek . . . . .	414
Kehrer . . . . .	345
— Arch. f. Gynäkol. <b>112</b> , 487 (1920).	
Keiner . . . . .	206, 208, 418
Keller, R. . . . .	273, 346, 492, 503
— Elektrizität der Zelle (Prag 1925).	
Kienitz-Gerloff . . . . .	289
Kirschbaum, P. . . . .	219
— Wiener klin. Wochenschr. 1914, Nr. 12.	
Kisch, Bruno . . . . .	125, 266, 344
— Biochem. Zeitschr. <b>40</b> , 152—188 (1912).	
— und Remertz, Otto . . . . .	125, 407
— Int. Zeitschr. f. physik.-chem. Biologie <b>1</b> , 354—388 (1914).	
Kiyotaki . . . . .	346
Klausner . . . . .	234
— Biochem. Zeitschr. <b>47</b> , 36 (1912).	
Klein . . . . .	253, 475
Kleinmann, H. . . . .	141
— Biochem. Zeitschr. <b>99</b> , 115—149 (1919). — Koll.-Zeitschr. <b>36</b> , 168—174 (1925).	
Klemensiewicz, R. . . . .	253
— Pathologie d. Lymphströmung (Handb. d. Allg. Pathologie, Bd. II, Abt. 1) (1912) u. Verh. d. 84. Vers. D. Naturforscher u. Ärzte (Münster 1912).	
Klemperer, G. . . . .	305, 394
Klose, H. und Vogt, H. . . . .	403
— Beitr. z. klin. Chirurgie <b>69</b> (1910).	

	Seite
Knaggs, J., Manning, A. D. und Schryver, S. B. . . . .	183
— Biochem. Journ. <b>17</b> , 473 (1923).	
Knecht, E. . . . .	493
Knoevenagel, E. . . . .	76, 212, 499
— <sup>1)</sup> Sitzung d. chem. Ges. zu Heidelberg, 17. II. 1911 (Zeitschr. f. angew. Chemie 1911, 505).	
— <sup>2)</sup> Koll. Beih. <b>13</b> , 193 (1920).	
Kobel, M. . . . .	162
Kober . . . . .	141
Kobler . . . . .	194
Koch, K. . . . .	319
— Zentralbl. f. Bakteriolog., I. Abt. <b>99</b> , 211—215 (1926).	
— Robert . . . . .	156, 215, 452, 453, 454
Kochmann und Seel . . . . .	483
Köhler, Fritz . . . . .	57, 185, 288, 497
— Koll.-Zeitschr. <b>19</b> , 65—88 (1916).	
— G. . . . .	288
Koeppe, H. . . . .	262, 355
Kövesi . . . . .	390
Kofler . . . . .	415
— L. und Fischer, R. . . . .	414
— Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. <b>116</b> , 35—38 (1926); <b>130</b> , 319—322 (1928).	
— und Kaurek, R. . . . .	414
— Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. <b>109</b> , 362—369 (1925).	
Kohler, R. . . . .	111, 303, 305, 396
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. klin. Med. <b>78</b> , 1—26; <b>87</b> , 1—12.	
— <sup>2)</sup> Ergebn. d. inn. Medizin <b>17</b> , (1919).	
Kohlschütter, V. . . . .	78, 287, 343
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. Elektrochemie <b>14</b> , 49 (1908).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. anorg. Chem. <b>105</b> , 1—25 (1918).	
Kolle . . . . .	468
— W., Schloßberger, H. und Leupold, F. . . . .	430
— Med. Klinik 1920, Nr. 14.	
Koller . . . . .	429
— Schweizer med. Wochenschr. 1919, Nr. 43.	
Kollert, V. und Starlinger, W. . . . .	344
— Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 7.	
Kolthoff, J. M. . . . .	378
— Rec. d. Trav. chim. d. Pays-Bas, T. 46, 549—573 (1927).	
Komiyama, T. . . . .	441
— Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. <b>112</b> , 22—28 (1926).	
Kopaczewski, W. . . . .	110, 111, 235
— Compt. rend. <b>156</b> , 1853 (1913).	
Kopp, K. . . . .	289
Korányi, A. von . . . . .	362, 390, 391
— Zeitschr. f. klin. Medizin <b>34</b> (1898).	
— Berliner klin. Wochenschr. 781 (1899); 631 (1903).	
— Kövesi und Róth-Schultz . . . . .	390
— Pathol. u. Therapie d. Niereninsuffizienz 76 (Leipzig 1904).	
— und Richter, P. F. . . . .	263
— Physik. Chemie u. Medizin (Leipzig 1907—1908).	
Kosakai . . . . .	235
Kóssa . . . . .	39

	Seite
Kossel, A. . . . .	180, 313
— Münchener med. Wochenschr. <b>58</b> , 2 (1911).	
Kozawa, S. . . . .	352
— Biochem. Zeitschr. <b>60</b> , 146 u. ff. (1914).	
Krafft, F. . . . .	45
Krahn, E. . . . .	162
Kramsztyk . . . . .	364
Kraus, W. . . . .	220, 286, 354, 365, 490
— Koll.-Zeitschr. <b>28</b> , 161—166 (1921).	
Kreidl, A., und Lenk, E. . . . .	401
— Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wissensch. Wien. Math.-naturw. Kl. <b>119</b> , Abt. 3, S. 1—24 (1910).	
— und Neumann . . . . .	401
— Wiener klin. Wochenschr. <b>21</b> , 214 (1908) u. Arch. f. d. ges. Physiol. <b>123</b> , 523 (1908).	
Krönig . . . . .	51, 452, 457, 460, 463
Krüger, Friedr. . . . .	434
— Zeitschr. f. vergl. Physiol. <b>7</b> , 696—735 (1928).	
Kruif de . . . . .	228
— und Northrop . . . . .	227
— Journ. of Gen. Physiol. <b>5</b> , 127 (1922).	
Krupski, A. . . . .	460
— Inaug.-Diss. (Zürich 1915).	
Kruyt, H. R. . . . .	139
— Koll.-Zeitschr. <b>37</b> , 358 u. ff. (1925).	
— und van Duin . . . . .	30, 31
— Rev. de trav. chim. d. Pays-Bas <b>40</b> , 249 (1921).	
— und van der Spek . . . . .	97
— Koll.-Zeitschr. <b>25</b> , 17 (1919).	
Krzemieniewski . . . . .	323
— Zentralbl. f. Bakt. (II) <b>23</b> , 161 (1909).	
Küster, E. . . . .	290, 502
— <sup>1)</sup> Zonenbildung in kolloidalen Medien (G. Fischer, Jena 1913).	
— <sup>2)</sup> Jahrb. f. wissensch. Botanik <b>50</b> , 261—288 (1911).	
— und Rothaub . . . . .	455
— Zeitschr. f. Hygiene <b>73</b> , 205—223 (1912).	
Kuhn . . . . .	319
— Medizin. Klinik 1916, Nr. 36.	
Kumoji Sasaki . . . . .	392
— Hofmeisters Beiträge <b>9</b> , 386 (1907).	
Kunde . . . . .	243
Kundt . . . . .	85
Kunitz . . . . .	68, 175, 182, 183
Kuwada und Sakamura . . . . .	313
— Protoplasma, Bd. 1.	
Laer, M. H. van . . . . .	202
— I. Congrès intern. de Brasserie, 25. VII. 1910.	
— Bull. Acad. R. Belgique 305—320, 362—370 (1911).	
Lagergreen, S. . . . .	387
Landsteiner, K. . . . .	166, 216, 218, 220, 221, 222, 223, 226, 235
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>86</b> , 343 (1918).	
— <sup>2)</sup> Journ. of exp. Med. <b>39</b> , 631 (1924).	
— und Botteri, A. . . . .	220

	Seite
Landsteiner, K.	
— Zentralbl. f. Bakt. <b>42</b> , 562—566 (1906).	
— Eisenberg und Volk . . . . .	226
— und Jagič, N. . . . .	226, 229
— Münchener med. Wochenschr. 1904, Nr. 27.	
— und Miller . . . . .	223
— Science 1925.	
— und Pauli, Wo. . . . .	219
— Wiener med. Wochenschr. 1908, Nr. 18.	
— und Prasek . . . . .	219, 230
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1913.	
— und Simms . . . . .	223, 233
— Journ. of exp. Med. <b>38</b> , 127 (1923).	
— und Uhlirz . . . . .	166
— Zentralbl. f. Bakteriolog. <b>40</b> , 206 (1905).	
— und van der Scheer . . . . .	223, 231
Landwehr und Baisch . . . . .	393
Lange . . . . .	305
— Carl . . . . .	406
— Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 19.	
Langer . . . . .	461
Langley, J. N. und Fletcher . . . . .	377
Langmuir . . . . .	19, 30, 32, 36, 226
— Journ. Amer. Chem. Soc. <b>38</b> , 2221 (1916); <b>39</b> , 1848 (1917); <b>40</b> , 1361 (1918).	
— Transact. Faraday Soc. <b>15</b> , 3. Teil, p. 62.	
Laqueur, E. und Sackur, O. . . . .	173, 186
— Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. <b>3</b> , 193, 224.	
Laubenheimer, K. . . . .	423, 429
— Zeitschr. f. Hygiene <b>92</b> , 78 (1921).	
— und Vollmar . . . . .	223
— Zeitschr. f. Hygiene <b>106</b> , 202 u. ff. (1926).	
Laue, Max von . . . . .	81
Lauter . . . . .	190, 475, 476
Lawes und Gilbert . . . . .	295
Lea, Carey . . . . .	420
— American Journal of Science (3), <b>37</b> , 476; <b>38</b> , 47; <b>41</b> , 482. [Deutsch in C. Lea, Kolloides Silber und die Photohaloide (Dresden 1908).]	
Leavenworth, C. S. . . . .	295
Lebedew, A. von . . . . .	111, 214
— Biochem. Zeitschr. <b>20</b> , 114—125 (1909).	
Leber, Th. . . . .	328
Leclef . . . . .	330
Lecomte du Nouy . . . . .	36, 124, 166, 167
— Journ. of biol. Chemistry <b>64</b> , 595—613 (1925). — Colloid Symposium Monograph. — Journ. de Physique et le Radium, Ser. VI, Tome VI, S. 145—153 (1925).	
Lederer, H. . . . .	483
Leduc, Stéphane . . . . .	282, 283, 284
Le Fèvre de Arric . . . . .	426
— <sup>1)</sup> Bull. de la Soc. R. d. Sc. médic. de Bruxelles 1914, Mai 5.	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>19</b> , 98—114 (1913).	
Lehmann . . . . .	361
Leitner . . . . .	322

	Seite
Lemanissier, J. . . . .	78, 401
— L'étude des corps ultramicroscopiques. Thèse. (Paris 1905).	
— L'étude des corps ultramicroscopiques Rousset (Paris 1905).	
Lenk, Emil . . . . .	71, 75, 191, 333, 401
— Biochem. Zeitschr. <b>73</b> , 1—106 (1916).	
— und Brach . . . . .	75
Lenep, Ross van . . . . .	203, 323
Leontjew, H. . . . .	307
— Protoplasma <b>2</b> , 59 u. ff. (1927).	
Lepeschkin, W. W. . . . .	266, 272, 307, 308, 309, 312, 313
— Ber. d. D. botan. Ges. <b>29</b> , 247 (1911).	
— Koll.-Zeitschr. <b>13</b> , 181—192 (1913).	
Leupold, F. . . . .	430
Levaditi und Yamanouchi . . . . .	232
Levi . . . . .	293
Levites, S. J. . . . .	184
Levy, M. . . . .	302
Lewis . . . . .	163
Lewith . . . . .	170
Libbach, R. . . . .	425
Lichtwitz, L. . . . .	302, 304, 378, 394, 417
— <sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 15.	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>64</b> , 144—157 (1910).	
— <sup>3)</sup> Therapie d. Gegenwart 1908.	
— <sup>4)</sup> Verh. d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., 6. Tagung (1927).	
— und F. J. Rosenbach . . . . .	392
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>61</b> , 117 (1909).	
Liebaldt, Erna . . . . .	354
— Zeitschr. f. Botanik <b>5</b> (1913).	
Liebermann, L. von . . . . .	171, 172, 227, 231, 295
— D. med. Wochenschr. <b>47</b> , 1283 (1921).	
Liebers, M. . . . .	213
Liefmann . . . . .	231
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>16</b> , 503 (1913).	
Liesegang, R. E. . . . .	107, 265, 285, 287, 288, 290, 300, 302, 402, 500
— <sup>1)</sup> Chemische Reaktionen in Gallerten (Leipzig 1898).	
— <sup>2)</sup> Beiträge zu einer Kolloidchemie des Lebens (Dresden 1909).	
— <sup>3)</sup> Ann. d. Phys. <b>19</b> , 406 (1906); <b>32</b> , 1095 (1910).	
— <sup>4)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>7</b> , 219 (1910).	
— <sup>5)</sup> Naturw. Wochenschr. 1910, Nr. 41.	
— <sup>6)</sup> Journ. f. Psychol. u. Neurol. <b>17</b> , 1—18 (1910).	
— <sup>7)</sup> Arch. f. Entwicklungsmechanik <b>32</b> , 636—661 (1911); <b>33</b> , 328—338 (1911).	
— <sup>8)</sup> Zeitschr. f. allg. Physiol. <b>11</b> , 347—350 (1916).	
— <sup>9)</sup> Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie <b>31</b> , 466—471 (1914).	
— und Abelmann, A. . . . .	484
— Pharmazeut. Zentralhalle 1919, Nr. 11.	
Lilienfeld . . . . .	312
Lillie, F. R. . . . .	339, 435
— <sup>1)</sup> American. Journ. of Physiol. <b>10</b> , 419 (1904).	
— <sup>2)</sup> American. Journ. of Physiol. <b>17</b> , 89 (1906) u. <b>24</b> , 459 (1909).	
Limbeck, von . . . . .	362, 371
Linderström-Lang, K. und Lund, E. . . . .	166, 171
— Comptes rend. d. trav. du Labor. Carlsberg <b>16</b> , Nr. 5 (1926).	

	Seite
Lintzel, W. . . . .	442
Linzenmeier und Starlinger . . . . .	356
Lipman, Chas. B. . . . .	436
— Zentralbl. f. Bakt., Abt. II, <b>36</b> , 382—394 (1913).	
Litten . . . . .	299
Lochmüller, F. . . . .	180, 204
— Ztschr. f. Biol. <b>87</b> , 292—306 (1928).	
Loeb, Jacques . . . . .	61, 74, 90, 267, 272, 293, 434, 437, 476
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. <b>69</b> , I (1898); <b>71</b> , 457 (1898); <b>75</b> , 303 (1899).	
— <sup>2)</sup> Pflügers Arch. <b>91</b> , 248 (1902).	
— <sup>3)</sup> Untersuch. üb. d. künstl. Parthenogenese (Leipzig 1906).	
— <sup>4)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>11</b> , 144 (1908).	
— <sup>5)</sup> Science N. S. <b>37</b> , 427—439 (1913).	
— <sup>6)</sup> Science N. S. <b>40</b> , 316—318 (1914).	
— <sup>7)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>39</b> , 194—199 (1912); <b>43</b> , 181—202 (1912).	
— <sup>8)</sup> Journ. of gen. Physiol. <b>2</b> , 255, 659 (1926).	
— und Beutner, R. . . . .	266
— Biochem. Zeitschr. <b>51</b> , 288—299 (1913); <b>59</b> , 195—201 (1914).	
— und Farmer, L. . . . .	344
— Biochem. Zeitschr. <b>142</b> , 11—18 (1923). — Zeitschr. f. Krebsforsch. <b>20</b> , 432—438 (1923).	
— und Loeb, R. F. . . . .	185
— Journ. of gen. Physiol. <b>4</b> , 187—212 (1921).	
— und Northrop . . . . .	241
— Journ. of Biol. Chem. <b>32</b> , 103 (1917).	
— R. F. . . . .	185
Löhr, Wilh. und Hanns . . . . .	347
— Zeitschr. f. d. ges. experiment. Medizin <b>29</b> , 139—158 (1922).	
Loeper . . . . .	371, 476
— Compt. rend. de la Soc. de Biol. <b>58</b> , 1056 (1905).	
Löwe, H. . . . .	142, 414
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>42</b> , 150—218 (1912); <b>57</b> , 161—260 (1913).	
Loewe, Siegfried . . . . .	158, 160, 270, 395
— Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. <b>7</b> , Heft 1 (1911).	
Loewy, A. . . . .	358, 359
— <sup>1)</sup> Pathologie der Respiration in A. v. Korányi und P. F. Richter (Leipzig 1908). <b>2</b> , 37.	
— <sup>2)</sup> in A. v. Korányi und P. F. Richter, Physikal. Chemie u. Medizin (Leipzig 1908) <b>1</b> , 248.	
— und Münzer, E. . . . .	364
— Arch. f. Physiol. 1901.	
Lo Monaco . . . . .	414
Lorenz, R. . . . .	12, 49
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>18</b> , 177—190.	
— und Eitel . . . . .	51
Losev, G. . . . .	27, 493
Lottermoser, A. . . . .	28, 97
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>6</b> , 78—83 (1910).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>9</b> , 135 (1911).	
Lubarsch . . . . .	253
— Patholog. Morphologie u. Physiol. d. Ödems (Verh. d. 84. Vers. D. Naturf. u. Ärzte in Münster 1912).	
Lucchini, C. und Villa . . . . .	219
— Boll. dell'Ist. sieroterapica Milanese Vol. V, fasc. V (1926).	

	Seite
Ludwig, C. . . . .	71, 386
Lüdeking, Ch. . . . .	152, 156
Lüers, H. . . . .	198, 203, 204, 319
— <sup>2</sup> ) Koll.-Zeitschr. <b>30</b> , 372—396 (1922).	
— und Baumann . . . . .	203
— Koll.-Zeitschr. <b>26</b> , 208 (1920).	
— und Lochmüller, K. . . . .	204
— Koll.-Zeitschr. <b>42</b> , 154 u. ff. (1927).	
— und Schmal . . . . .	203
— Zeitschr. f. d. ges. Brauwesen 1925, Nr. 10 u. 11.	
Luithlen . . . . .	410
Lund, E. . . . .	166, 171
Lyse . . . . .	231
Macallum, A. B. . . . .	501
— Science 1910, Okt. 7 u. Okt. 14.	
— Proc. of the Royal Soc. <b>86</b> , 527—550 (1913).	
Mac Bain, J. W. . . . .	45, 86
— <sup>1</sup> ) Journ. Soc. Chem. Ind. <b>37</b> , 249 (1918). — Transact. Chem. Soc. <b>121</b> , 621, 2325 (1922).	
— <sup>2</sup> ) Zusammenfassende Literatur.	
— und Salmon, C. S. . . . .	45
— Journ. of the Amer. Chem. Soc. <b>42</b> , 426—460 (1920).	
Mac Callum . . . . .	476, 477
— Pflügers Arch. 104. — American Journ. of Physiol. <b>10</b> , 101 u. 259.	
— On the mechanism of the physiological action of the cathartics (1906 Univ. of California publications).	
Mac Dougal . . . . .	296
Madsen, Th. . . . .	58, 107
Magill . . . . .	195
Magnus, R. . . . .	214, 382
— <sup>1</sup> ) Arch. f. experiment. Pathol. <b>45</b> , 210 (1901).	
— <sup>2</sup> ) Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>41</b> , 149—154 (1904).	
Magnus-Levy . . . . .	305
Mahlo . . . . .	233
Mai, J., und Rothenfusser, S. . . . .	195
— Milchwirtschaftl. Zentralbl. (1910), Heft 4.	
— Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel (1909), Heft 12.	
Maier . . . . .	232
Major . . . . .	235
— Bull. of the John Hopkins Hosp. <b>34</b> , 104 (1923).	
Malfitano, G. . . . .	109, 153
— und Moschkoff, A. N. . . . .	153
— Compt. rend. de l'Acad. d. sciences <b>151</b> , 817ff.	
Malkovsky, K. M. . . . .	291
Mallory . . . . .	500
Manabe, Kaichiro, und Matula, Joh. . . . .	171
— Biochem. Zeitschr. <b>52</b> , 369—408 (1913).	
Mandel, J. A., und Neuberg, C. . . . .	483
— Zeitschr. f. Balneologie 1914.	
Mannich und Rojahn . . . . .	443
— Ber. d. pharmazeut. Ges. <b>32</b> , 158 (1922).	
Manning . . . . .	183



	Seite
Mansfeld, G. . . . .	449
— Pflügers Arch. <b>131</b> , 457—464 (1910).	
— und Bosányi, St. . . . .	446
— Arch. f. d. ges. Physiol. <b>152</b> , 75—80 (1913).	
Manwaring . . . . .	235
— und Crowe . . . . .	235
— Journ. of Immun. <b>2</b> , 517 (1917).	
Marc, Rob. . . . .	26, 142, 143, 202
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. physikal. Chem. <b>81</b> , 641—694 (1913).	
— <sup>2)</sup> Chemiker-Ztg. vom 14. V. 1912.	
— <sup>3)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>14</b> , 181—186 (1914).	
Marchand, F. . . . .	253
— Zentralbl. f. allg. Pathologie u. pathol. Anatomie <b>22</b> , Nr. 1 (1911).	
Margadant, Chr. . . . .	453
Marinesco, G. . . . .	296
— Bull. de la Sect. scient. de l'acad. roumaine <b>2</b> , 148—154 (1913—1914).	
Mark, H. . . . .	151, 281, 494
Markwalder . . . . .	437
— Zeitschr. f. d. ges. experiment. Medizin <b>5</b> , 150 (1917).	
Martin, C. J. . . . .	163, 167
Martin-Sauras . . . . .	299
Marton . . . . .	236
Masai . . . . .	395
Masius, M. . . . .	387, 494
— Diss. (Leipzig 1908).	
Mason . . . . .	300
Massart . . . . .	328
— und Bordet, J. . . . .	328
Massucci . . . . .	225
Masuda . . . . .	402
— Biochem. Zeitschr. <b>25</b> , 164 (1910).	
Mathews . . . . .	404, 440
— Science <b>15</b> , 492 (1902).	
Matruchot, P., und Molliard . . . . .	243
— Revue gén. de Botanique <b>14</b> (1902).	
Matula, J. . . . .	171, 174, 175
Mayer, A. . . . .	179
— Compt. rend. (8. Okt. 1906).	
— F. . . . .	416, 489
— Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 8.	
Mayerhofer, E., und Přibram, E. . . . .	372
— Wiener klin. Wochenschr. <b>25</b> (1909).	
— Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therapie <b>7</b> (1909).	
— Biochem. Zeitschr. <b>24</b> , 453—469 (1910); <b>27</b> , 376—384 (1910).	
Mecklenburg, W. . . . .	25, 141
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. physikal. Chem. <b>83</b> , 609—624 (1913).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>14</b> , 172—181 (1914).	
— und Jander . . . . .	8
— <sup>3)</sup> Zeitschr. f. anorg. Chemie <b>74</b> , 262 (1912).	
Meier, K. . . . .	187, 309, 352, 388, 445
— Botan. Gaz. <b>72</b> , 113—137 (1921).	
Meigs, Edward B. . . . .	267, 332, 333
— <sup>1)</sup> Journ. of experiment. Zoology <b>13</b> , 497—571 (1912).	
— <sup>2)</sup> Amer. Journ. of Physiol. <b>26</b> , 191—211 (1910).	

	Seite
Meigs, Edward B.	
— <sup>3)</sup> Proc. of the Soc. for experim. Biol. and Med. 1913, 129—131.	
Meijeringh, W. . . . .	196
— Chem. Weekblad <b>7</b> , 951—953.	
Meinicke, S. . . . .	227, 232, 234, 235
— Berl. klin. Wochenschr. <b>54</b> , 613 (1917); <b>55</b> , 83 (1918).	
Meltzer, S. J. . . . .	213, 438, 446
— Intern. medizin. Kongreß (Budapest) 1909, Sekt. V, Bd. 2.	
Mendel, Lafayette B. und Leavenworth, C. S. . . . .	295
— Amer. Journ. of Physiol. <b>21</b> , 99—100 (1908).	
Menschel . . . . .	253, 254, 316
Mering, von . . . . .	373
Merz . . . . .	217
Messerschmidt, Th. . . . .	422
— Zeitschr. f. Hygiene <b>82</b> , 291 (1916).	
Mestrezat . . . . .	406
— Le liquide céphalo-rachidien. Paris. Meloine 1912.	
Metcalf, M. V. . . . .	36, 39, 399
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>52</b> , 1 (1905).	
Metschnikoff, E. . . . .	216, 265, 327
Meurer, R. . . . .	272
— Jahrb. f. wissenschaft. Botanik <b>46</b> , 503—567 (1909).	
Meyer, Hans . . . . .	305, 438, 445, 446
— H. und Gottlieb, R. . . . .	381, 437, 475
— Experimentelle Pharmakologie (Berlin 1910).	
— Kurt . . . . .	56
— Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. <b>7</b> , 393ff.	
— Kurt H. . . . .	494, 495
— <sup>1)</sup> Mellands Textilberichte 1927 u. 1928.	
— <sup>2)</sup> Naturwissenschaften <b>15</b> , Heft 6 (1927).	
— und Mark, H. . . . .	151
— Ber. d. D. chem. Ges. <b>61</b> , 593—614 (1928).	
Meyerhof, O. . . . .	99, 339
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>86</b> , 325 (1918).	
— <sup>2)</sup> Pflügers Arch. <b>175</b> , 88 (1919); <b>182</b> , 284 (1920).	
Michaelis, L. . . . .	27, 30, 61, 86, 129, 139, 160, 165, 167, 178, 181, 187, 206, 209, 224, 327, 387, 400.
— <sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. <b>42</b> (1904). — Virchows Arch. <b>179</b> , 195—208 (1905).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>7</b> , 488—492; <b>12</b> , 26; <b>16</b> , 81—86; 486—488; <b>17</b> , 231 bis 234; <b>19</b> , 181—185 (1907—1909).	
— <sup>3)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>19</b> , 181 (1909).	
— <sup>4)</sup> Nernst-Festschrift 318.	
— <sup>6)</sup> Journ. gen. Physiol. <b>8</b> , 33—59 (1925).	
— und Beniasch . . . . .	230
— und Chiari, R. . . . .	181
— und Davidoff, E. . . . .	347
— und Davidsohn, H. . . . .	98, 219, 228, 227
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>39</b> , 496; <b>54</b> , 324—329.	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>47</b> , 59—72 (1912).	
— Fujita, A. und Dokan, Sh. . . . .	61
— Biochem. Zeitschr. <b>158</b> , 11—37; <b>159</b> , 370—378; <b>161</b> , 47—60; <b>162</b> , 245 bis 265; <b>164</b> , 23—30 (1925).	
— und Kramsztyk . . . . .	364

	Seite
Michaelis, L.	
— Biochem. Zeitschr. <b>62</b> , 180 u. ff. (1914).	
— und Müller, F. . . . .	378
— Zeitschr. f. d. ges. experiment. Medizin <b>26</b> , 149 u. ff. (1922).	
— und Rona, P. . . . .	29, 123, 124, 160, 165, 167, 400
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>4</b> , 11 (1907).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>14</b> , 476ff. (1908).	
— <sup>3)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>15</b> , 196 (1908).	
— <sup>4)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>21</b> , 114—122.	
— <sup>5)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>25</b> , 259—366 (1910).	
— <sup>6)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>102</b> , 268 (1920).	
— und Skwirsky . . . . .	227
Miculicich, M. . . . .	355
— Zentralbl. f. Physiol. <b>24</b> , 12.	
Migai . . . . .	502
Miller . . . . .	223, 378
Minkowski, O. . . . .	365
Modelski, J. von . . . . .	176
Modern und Pauli, Wo. . . . .	175
— Biochem. Zeitschr. <b>156</b> (1925).	
Moellendorf, von . . . . .	318 492
— <sup>2)</sup> Koll. Zeitschr. <b>18</b> , 81 u. ff. (1916).	
— <sup>3)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1926, Nr. 1.	
Möllendorf, W. von . . . . .	318, 492, 497, 499, 500, 502, 503, 504
— <sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1914, 1839.	
— und Mitarbeiter . . . . .	499
— Zeitschr. f. d. ges. Anatomie. — Arch. f. mikr. Anatomie. — Münchener med. Wochenschr. — Dermatolog. Wochenschr.	
Mörner, K. A. H. . . . .	80, 393
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>34</b> , 207 (1901).	
— <sup>2)</sup> Skandinav. Arch. f. Physiol.	
Mohs, K. . . . .	197, 198, 199
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Getreidew. 1915, Nr. 10.	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Getreidew.	
Moleschott . . . . .	295
Molisch, H. . . . .	243
Moll . . . . .	179
— Hofmeisters Beitr. <b>4</b> , 563 (1903).	
Molliard . . . . .	243
Molnár . . . . .	378
Monakow, von . . . . .	360
— Habilitationsschrift 1917.	
Mond, R. . . . .	164, 357
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. <b>197</b> , 574 u. ff. (1923).	
— <sup>2)</sup> Pflügers Arch. <b>196</b> , 540 u. ff. (1922).	
Monnier-Vinard . . . . .	422, 429
Moore, A. R. und Roaf, H. E. . . . .	448
Morawitz, P. . . . .	451, 456
— Kolloidchem. Beihefte <b>1</b> , 301 (1910).	
Morgan, J. L. R. . . . .	126
— Livingston R. Journ. of the American. chem. Soc. <b>32</b> , 349—362 (1911).	
— und Woodward, H. E. . . . .	344, 345
— Journ. of the American. Chem. Soc. <b>35</b> , 1249—1262.	

	Seite
Morgenroth, J. . . . .	219, 470
— Arb. a. d. Pathol. Inst. Berlin 1906 (Festschrift).	
— und Asher . . . . .	225
— und Pane, D. . . . .	219
— Biochem. Zeitschr. <b>1</b> , 354—366 (1906).	
Morse, H. W., und Pierce, G. W. . . . .	117, 288
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>45</b> , 589—607 (1903).	
Moruzzi, G. . . . .	363
— Biochem. Zeitschr. <b>28</b> , 97—105 (1910).	
Moss . . . . .	197
Moufang, E. . . . .	202
Much, H. . . . .	220, 229
— und Schmidt . . . . .	233
— Deutsche med. Wochenschr. <b>47</b> , 552 (1921).	
Mühlmann, M. . . . .	296
— Das Altern und der physiologische Tod (Gustav Fischer, Jena 1910).	
Müller, F. . . . .	378
— O. und Inada, R. . . . .	363, 437
— Deutsche med. Wochenschr. (1904).	
— — Thurgau, H. . . . .	243, 283
— Zentralbl. f. Bakteriol. <b>20</b> (II), Nr. 12—14 u. 15—17 (1908).	
— und Tomcsik . . . . .	222
— Journ. of Exp. Med. <b>40</b> , 343 (1924).	
Münch . . . . .	339
Müntz, A. . . . .	242
— Compt. rend. de l'Acad. d. sciences <b>150</b> , 1390—1395 (1910); <b>151</b> , 790—793 (1910).	
Münzer, E. . . . .	364
Munk, Fritz . . . . .	233, 253
— Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. <b>50</b> , 22 (1919).	
— <sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 19.	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. Chemotherapie <b>1</b> , Ref. 793—808, 973—985.	
— H. . . . .	405
— Max . . . . .	291
— Biolog. Zentralbl. <b>34</b> , 621—641 (1914).	
Muth, W. . . . .	128
Nägeli, C. von . . . . .	8, 11, 242, 243, 422
— Theorie der Gärung 1879. — Stärkekörner 1858.	
— O. . . . .	310
Nagel, G. . . . .	36
— Ann. d. Physik (4), <b>29</b> , 1029—1056 (1909).	
Nagorny . . . . .	68, 183, 334
— Koll. Zeitschr. <b>41</b> , 123 (1927).	
Nakashima, Komajiro . . . . .	374
— Pflügers Arch. <b>158</b> , 288—306, 307—342.	
Nathan, E. . . . .	236
Nathanson . . . . .	266, 268
Naunyn . . . . .	303
Neergaard, K. van . . . . .	136, 420, 428
— <sup>1)</sup> Koll. Zeitschr. <b>35</b> , 111 (1924).	
— <sup>2)</sup> Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. <b>100</b> ; <b>107</b> , 316 u. ff.; <b>108</b> , 295 u. ff.; <b>109</b> , 144 u. ff., 164 u. ff.; <b>110</b> , 103 u. ff. (1925).	
— <sup>3)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1926, Nr. 36.	

	Seite
Neergaard, K. van	
— und Schärer, R. . . . .	416
— Dermatolog. Zeitschr. <b>43</b> , 1—29.	
Neisser, M. . . . .	97, 99, 28, 507
— Hygien. Rundschau <b>13</b> , 1261 (1903).	
— und Friedemann, U. . . . .	40, 96, 97, 99, 228, 229, 230, 325
— Münchener med. Wochenschr. 1904, Nr. 11 u. 19.	
— und Guerrini . . . . .	330
— Arb. a. d. Kgl. Instit. f. experiment. Therapie 1908, Heft. 4.	
— und Sachs, H. . . . .	231
Nell, P. . . . .	56
— Drudes Ann. <b>18</b> , 323 (1905).	
Nells . . . . .	163
Nernst, W. . . . .	21, 66, 91
Netter, Hans . . . . .	168, 422
— Protoplasma <b>2</b> , 554 u. ff. (1927).	
Neubauer, E. . . . .	100, 160, 448
— O. . . . .	233
Neuberg, C. . . . .	5, 12, 215, 245, 246, 483
— <sup>1)</sup> Sitzg. d. D. Chem. Ges. v. 11. VII. 1904.	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>1</b> , 166 (1906).	
— <sup>3)</sup> Koll. Zeitschr. <b>2</b> , 321 u. 354 (1908).	
— <sup>5)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>71</b> , 135 (1915); <b>88</b> , 145 (1918); <b>101</b> , 276 (1919).	
— <sup>6)</sup> Zeitschr. f. Balneologie 1913 u. 1914.	
— und Mitarbeiter . . . . .	12
— Biochem. Zeitschr. <b>1</b> , 166 (1906). — Koll. Zeitschr. <b>2</b> , 321 u. 354 (1908).	
Neufeld . . . . .	216, 330
Neukirch . . . . .	256, 348
Neumann, A. . . . .	275, 401, 427
— <sup>1)</sup> Zentralbl. f. Physiol. <b>21</b> , 102—105.	
— <sup>2)</sup> Zentralbl. f. Physiol. <b>27</b> , 214—219.	
— M. P. und Mohs, K. . . . .	197
— S. . . . .	181, 346
Neuschlosz, S. M. . . . .	17, 94, 100, 160, 349, 350, 354, 445, 475
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. <b>181</b> , 17 u. ff. (1920). — Koll.-Zeitschr. <b>27</b> , 292 u. ff. (1920).	
— <sup>2)</sup> Pflügers Archiv <b>197</b> , 235 u. ff. (1922).	
— <sup>3)</sup> Zeitschr. f. d. ges. experiment. Medizin <b>41</b> , 664 u. ff. (1924).	
Nirenstein, Ed. . . . .	503
— Pflügers Arch. <b>179</b> , 233—337 (1920).	
Nissen . . . . .	428, 444, 467, 468
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. experiment. Medizin <b>28</b> , 193—233 (1922).	
— <sup>2)</sup> Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 40	
Noack, K. . . . .	312
— Biochem. Zeitschr. <b>183</b> , 135—152 (1927).	
Nonnenbruch . . . . .	259
Nordlund . . . . .	3
— Dissertation (Upsala 1918).	
Norris . . . . .	176
Northrop, J. H. . . . .	68, 175, 183, 227, 241
— Journ. of gen. Physiol. <b>10</b> , 893—904 (1927).	
— und Freund . . . . .	228, 230
— Journ. of gen. Physiol. <b>6</b> , 603 (1924).	
— und de Kruif . . . . .	228
— Journ. of gen. Physiol. <b>4</b> , 639, 655 (1922).	

	Seite
Northrop, J. H.	
— und Kunitz, M. . . . .	68, 175, 183
— <sup>1)</sup> Journ. of gen. Physiol. <b>7</b> , 25 (1925).	
— <sup>2)</sup> Journ. of gen. Physiol. <b>10</b> , 161—177 (1926); 905—926 (1927).	
— und Mitarbeiter . . . . .	219, 230
Novi, J. . . . .	377
Nuttal . . . . .	217
— Blood immunity and blood relationship. Cambridge University Press 1904.	
Obermayer, Fr. und Pick, E. P. . . . .	221
— Wiener klin. Wochenschr. 1906.	
O'Connor, J. M. . . . .	426
Odén, Sven . . . . .	69, 92, 137
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>80</b> , 730 (1912).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>78</b> , 682—707 (1912).	
— und Ohlon, E. . . . .	92
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>82</b> , 78—85 (1913).	
— und Pauli, Wo. . . . .	171
— Anz. d. K. Akad. d. Wissensch. Wien <b>24</b> , 10. XI. 1913.	
— und Köhler, G. . . . .	288
— Arkiv f. Kemi, Mineral och Geol. <b>9</b> , Nr. 10 (1924).	
Öholm, L. W. . . . .	55, 56, 104
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>50</b> , 309—349 (1904); <b>70</b> , 278—407 (1909).	
— <sup>2)</sup> Meddel. f. Vetenskapsakad. Nobelinstitut <b>2</b> , Nr. 23 (1912).	
— <sup>3)</sup> Meddel. f. Vetenskapsakad. Nobelinstitut <b>2</b> , Nr. 30 (1913).	
Oeller, Hans . . . . .	466
— Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 41.	
Oettingen, Kj. von . . . . .	344, 346, 357, 393
— Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, Nr. 28.	
— W. von . . . . .	421
Ohlon, E. . . . .	92
Oker-Blom, M. . . . .	355, 369
— Skandin. Arch. f. Physiol. <b>20</b> , 102—114 (1907).	
Okolska, Marie . . . . .	454, 456, 461
Oliver, J., und Barnard, L. . . . .	357
— American Journ. of Physiol. <b>73</b> , 401 u. ff. (1925).	
Onorato . . . . .	390
Oppenheimer, C. . . . .	204, 209, 227
— F. . . . .	175, 176
— Kurt . . . . .	195
Oryng, T. und Pauli, Wo. . . . .	175
— Biochem. Zeitschr. <b>70</b> (1915).	
Osborn . . . . .	222
Osterhout, W. J. V. . . . .	267, 268, 269, 436, 448
— <sup>1)</sup> Plant World <b>16</b> , 129—144 (1913). — Journ. of Biol. Chem. <b>19</b> , 493—501 u. 517—620 (1914).	
— <sup>2)</sup> Journ. of biol. Chem. <b>1</b> , 363—369 (1906).	
— <sup>3)</sup> Science N. S. <b>41</b> , 255—256 (1915). — Jahrb. f. wissenschaft. Botanik <b>54</b> , 645—650 (1914). — Journ. of biol. Chem. <b>19</b> , 517—520 (1914).	
— <sup>4)</sup> Journ. of biol. Chem. <b>1</b> , 363 (1905). — Botanical Gazette <b>42</b> , 127 (1906); <b>44</b> , 259 (1907); <b>45</b> , 45 (1908); <b>54</b> , 532 (1912).	
— <sup>5)</sup> Science N. S. <b>37</b> , 111—112 (1913).	
— <sup>6)</sup> Science <b>45</b> , 97—103 (1917). — Journ. of gen. Physiol. <b>7</b> , 561—564 u. 633 bis 640 (1925).	

Osterhout, W. J. V.	
— Damon und Jacques . . . . .	312
— Journ. of gen. Physiol. 11, 193—205 (1927).	
Ostwald, Wilh. . . . .	4, 28, 67, 130, 131, 286, 288
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. 62, 512 (1908).	
— <sup>2)</sup> Lehrb. d. allgem. Chem. (2. Aufl.) 2, II.	
— Wo. . . . .	13, 70, 71, 74, 75, 98, 116, 130, 131, 132, 133, 137, 182, 192, 198 359, 386, 435
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. 106, 568 (1905).	
— <sup>2)</sup> Pflügers Arch. 108, 563 (1905).	
— <sup>3)</sup> Koll.-Zeitschr. 2, 264 u. 294 (1908).	
— <sup>4)</sup> Koll.-Zeitschr. 6, 297 (1910).	
— <sup>5)</sup> Koll.-Zeitschr. 12, 213—222 (1913).	
— <sup>6)</sup> Chemiker-Ztg. 1919, Nr. 143.	
— <sup>7)</sup> Koll.-Zeitschr. 25, 26—45 (1919).	
— <sup>8)</sup> Kolloidchem. Beih. 26, 1 u. ff. (1928).	
— und Izaguirre . . . . .	27
— Koll.-Zeitschr. 30, 279 (1922).	
— und Lüers, H. . . . .	198
— Koll.-Zeitschr. 25, 82—90 u. 116—136 (1919); 26, 66—67; 27, 34—37 (1920).	
— -Sprengel . . . . .	131
— A. . . . .	256
— Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie 8, 226 (1910).	
Ott, E. . . . .	83, 158
— nach Karrer Polymere Kohlehydrate, 129 (Leipzig 1925).	
Ottensooser, F. und Strauß, E. . . . .	222
— Biochem. Zeitschr. 193, 426—463 (1928).	
Ottolenghi . . . . .	464
— Desinfektion 2, 109.	
Overton, C. E. . . . .	71, 266, 268, 270, 338, 403, 445, 446
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. 92, 115 (1902).	
— <sup>2)</sup> Pflügers Arch. 105, 176 (1904).	
— <sup>3)</sup> Biochem. Zentralbl. 2, 518.	
— <sup>4)</sup> Verh. d. Ges. D. Naturforscher 2, 416 (1903).	
Owe, A. W. . . . .	140
— Koll.-Zeitschr. 32, 73—77 (1923).	
Paal, C. . . . .	33, 98, 120, 182
Padtberg, J. H. . . . .	260
— Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 63, 60 (1910).	
Pane, D. . . . .	219
Paneth . . . . .	29
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. physikal. Chem. 89, 513 (1915). — Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss. 123, 1819 (1914).	
Parker . . . . .	222, 223
Parnass . . . . .	335
Pasteur, L. . . . .	215
Paul, H. . . . .	234, 244
— Mittlgn. d. K. Bayr. Moorkulturanstalt 1908, Heft 2.	
— Th. . . . .	419, 442
— Zeitschr. f. Elektrochem. 1912, Nr. 13.	
— Birstein und Reuß . . . . .	456
— Biochem. Zeitschr. 25, 367 (1910).	
— und Krönig . . . . .	452, 456, 457, 460, 463
Bechhold, Die Kolloide in Biologie u. Medizin. 5. verb. Aufl.	35

	Seite
Pauli, Wo. . . . .	74, 94, 117, 119, 134, 156, 163, 165, 168, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 178, 186, 219, 337, 394, 413, 439, 444, 448, 473, 477
— 1) (Pascheles), Pflügers Arch. <b>67</b> , 225 (1897).	
— 2) Pflügers Arch. <b>67</b> , 219 (1897); <b>71</b> , 1 (1898).	
— 3) Verh. d. Kongr. f. inn. Medizin <b>21</b> , 396 (1904).	
— Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wissensch. <b>21</b> , 396 (1904).	
— 4) Verh. d. 21. Kongr. f. innere Medizin.	
— 5) Koll.-Zeitschr. <b>7</b> , 241 (1910), Heft 5.	
— 6) Biochem. Zeitschr. <b>70</b> , 489—503 (1915).	
— 7) Kolloidchemie d. Muskelkontraktion (Verlag von Th. Steinkopff, Dresden 1912).	
— 8) Hofmeisters Beitr. <b>7</b> , 53 (1906).	
— und Flecker, L. . . . .	176
— Biochem. Zeitschr. <b>41</b> , 461—512 (1912).	
— und Handovsky, H. . . . .	94, 170, 363
— 1) Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. <b>9</b> , 419.	
— 2) Biochem. Zeitschr. <b>18</b> , 340ff. (1909).	
— 3) Biochem. Zeitschr. <b>24</b> , 239—262 (1910).	
— und Hirschfeld, M. . . . .	171
— Biochem. Zeitschr. <b>62</b> , 245—265 (1914).	
— und Matula, J. . . . .	175, 186
— 1) Biochem. Zeitschr. <b>80</b> (1917).	
— 2) Biochem. Zeitschr. <b>99</b> , 219 ff. (1919).	
— und Rona, P. . . . .	134, 184
— Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. und Pathol. <b>2</b> , 1ff.	
— und Samec, M. . . . .	168, 173, 183, 394
— Biochem. Zeitschr. <b>17</b> , 235—256 (1909).	
— und Schön . . . . .	175
— Biochem. Zeitschr. <b>153</b> , (1924).	
— — und Strauß, Erwin . . . . .	173
— Biochem. Zeitschr. <b>59</b> , 470—495 (1914).	
Paunz, L. . . . .	503
Pearsall und Priestley . . . . .	292
— New Phytologist <b>22</b> (1923).	
Pechhold . . . . .	346
Pechstein, H. . . . .	341
— Biochem. Zeitschr. <b>68</b> , 140 (1915).	
Pekelharing, C. A. . . . .	328
Pelet-Jolivet, L. . . . .	493
— Die Theorie des Färbeprozesses (Dresden 1910).	
Pemsel . . . . .	171
Perrin, J. . . . .	7, 52, 87, 88
Perutz . . . . .	234
Peset . . . . .	212
— Conferenc. en la facultad de medicina de Oporto, Juni 1921.	
Péterfi, T. . . . .	312
— Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie <b>45</b> , 56—59 (1928).	
Pettenkofer . . . . .	402
Pettersson, Alfred . . . . .	217
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>48</b> (1926). — Bacterial Immunity Acta soc. medic. suec. <b>53</b> , Heft 4 (1927).	
Pettibone . . . . .	209
Pfaundler, Meinhard . . . . .	298
— Jahrb. f. Kinderheilk. <b>60</b> , 123 (1904).	



	Seite
Pfeffer, W. . . . .	59, 249, 263, 327
— <sup>1)</sup> Osmot. Untersuchungen (Leipzig 1888).	
— <sup>2)</sup> Pflanzenphysiologie (Leipzig 1897).	
— und Vries, H. de . . . . .	266
Pfeiffer, H. . . . .	419, 467
— Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin <b>29</b> , 46 (1922).	
— und Standenath, F. . . . .	419, 443, 467, 503
— Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin <b>37</b> , 184 ff. (1923).	
— — und Weeber, R. . . . .	395
— Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin <b>47</b> , 386 (1925). — Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. <b>98</b> , 297 (1925).	
— Paul . . . . .	150, 165, 179
— Zeitschr. f. angew. Chemie 1921, Nr. 54 (dort ausführliche Literatur).	
— und Modelski, J. von . . . . .	176
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>81</b> , 329—354 (1912); <b>85</b> , 1—34 (1913).	
— und Wittka, Fr. . . . .	176
— Ber. d. D. chem. Ges. <b>48</b> , 1041—1048, 1289—1301 (1915).	
Philippson . . . . .	341
Pick . . . . .	221, 475
— A. . . . .	189, 415
— E. . . . .	345
— Ernst, P. . . . .	247, 250
— und Hashimoto . . . . .	235
— Arch. f. exp. Path. u. Pharm. <b>76</b> , 89 (1914).	
Pierce, G. W. . . . .	288
Pietrkowski, G. . . . .	445
— Arch. f. d. ges. Physiol. <b>172</b> , 497 (1918). — Biochem. Zeitschr. <b>98</b> , 92 (1919). — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. <b>85</b> , 300 (1920).	
Pincussohn, L. . . . .	423, 443
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>10</b> , 356 (1908).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therapie <b>10</b> , 2—10 (1912).	
Pischinger, A. . . . .	496
Plank . . . . .	192
Plateau . . . . .	36
Plauson . . . . .	3
Plaut . . . . .	356
Plotho, Olga von . . . . .	421
— Biochem. Zeitschr. <b>110</b> (1920).	
Poggendorff . . . . .	36
Polányi, M. . . . .	152, 157, 168, 281, 408
Polotzky . . . . .	57, 107
Ponfick, E. . . . .	382
Ponomarew, A. P. . . . .	312
— Ber. d. D. Botan. Ges. <b>32</b> , 483—488 (1914).	
Porges, O. . . . .	160, 228, 233, 234
— und Maier . . . . .	232
— und Neubauer, E. . . . .	100, 152, 160, 448
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>7</b> , 152—177 (1907).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>5</b> , 4 (1909).	
Porodko, Theodor . . . . .	324
— Ber. d. D. Botan. Ges. <b>30</b> , 16—27, 305—313, 630—641 (1912); <b>31</b> , 88—94, 248—256 (1913); <b>32</b> , 25—35, 271—275 (1914).	
Posnjak, E. . . . .	135, 136
— Kolloidchem, Beihefte III, 423 (1912).	

	Seite
Posternak . . . . .	172
Pottevin . . . . .	278
Powis . . . . .	9 , 100, 230
— Zeitschr. f. physikal. Chem. <b>89</b> , 91, 186—212 (1915).	
Prašek . . . . .	219, 230
Prat, S. . . . .	271, 309
— Biochem. Zeitschr. <b>128</b> (1922).	
— und Malkovsky, K. M. . . . .	291
Prausnitz . . . . .	119, 181
Prentiss . . . . .	167, 178, 182, 186
Preti, L. . . . .	419
— Compt. rend. de la Soc. de Biologie <b>65</b> , 52 u. 224. — Biochem. Zeitschr. (1909). — Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>58</b> , 539; <b>60</b> , 317.	
Pribram, E. . . . .	245, 250, 372, 410, 448
— <sup>1)</sup> Kolloidchem. Beihefte <b>2</b> , 1 (1910).	
— <sup>2)</sup> Wiener klin. Wochenschr. <b>15</b> (1911).	
— Hugo . . . . .	395
— Zentralbl. f. innere Med. 1925, Nr. 31, 721.	
Priestley . . . . .	292
Pringsheim, H. . . . .	150
— N. . . . .	5, 9, 106, 287
— Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik <b>28</b> , 1—38 (1895).	
— und Aronowsky . . . . .	154
— Ber. d. D. chem. Ges. <b>54</b> , 1281 (1921).	
Procter . . . . .	182
Prowazek, von . . . . .	322
Puchner . . . . .	286
— Koll.-Zeitschr. <b>20</b> , 209—238 (1917); <b>25</b> , 196—207 (1919); <b>26</b> , 159—168 (1920).	
Pulay, Erwin . . . . .	410
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. exp. Medizin <b>26</b> , 258 u. ff. (1922).	
— <sup>2)</sup> Stoffwechselfathologie und Hautkrankheiten I. Derm. W. 1921, Bd. 72, Nr. 23. — Stoffwechselfathologie u. Hautkrankheiten II. Derm. W. 1921, Bd. 73, Nr. 39. — Stoffwechselfathologie u. Hautkrankheiten III. Derm. W. 1921, Bd. 73, Nr. 47. — Intermediärer Stoffwechsel u. Hautkrankheiten. Derm. W. 1922, Bd. 75, Nr. 51. — Quellungs- u. Entquellungserscheinungen in ihrer Bedeutung für patholog. Prozesse an der Haut. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 1922, Bd. 26, Heft 3/6.	
Putter, E. . . . .	321, 507
— Arch. f. Hygiene <b>89</b> , 71 (1919).	
Quagliariello, G. . . . .	163, 188, 341, 476
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>44</b> , 157—161 (1912).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>27</b> , 516—530 (1910).	
— <sup>3)</sup> Giorn. di Biol. e Medicina speriment. <b>1</b> , fasc. 4 (1923).	
Quincke, G. . . . .	11, 18, 25, 38, 85, 86, 87, 182, 183, 343, 398, 399
— <sup>1)</sup> Poggendorffs Annalen <b>139</b> , 1 ff. (1870).	
— <sup>2)</sup> Wiedem. Ann. <b>35</b> , 590.	
— <sup>3)</sup> Ann. d. Phys. <b>7</b> (4. Folge), 85—86 (1902).	
— und Wiedemann, G. . . . .	87
— H. . . . .	406

	Seite
Raab, Ernst . . . . .	359
— Pflügers Arch. <b>217</b> , 124 u. ff. (1927).	
Rabl, H. . . . .	291
— Naturforschervers. München 1899 (zit. von R. Liesegang).	
Raehlmann, E. . . . .	78
— <sup>1)</sup> Berliner klin. Wochenschr. 1904, Nr. 8.	
Raffo . . . . .	100
— Koll.-Zeitschr. <b>2</b> , 358 (1908).	
Rakowski, Adam . . . . .	152
— Koll.-Zeitschr. <b>11</b> , 51—58 (1912).	
Ramon y Cajal . . . . .	448
Ramsden, B. W. . . . .	37, 398
— Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abt.) 517 (1894).	
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>47</b> , 336 (1904).	
Ranvier . . . . .	329
Rawitz, B. . . . .	489
Rebello-Alves . . . . .	176
Rehm, Otto . . . . .	395, 407
— Münchener med. Wochenschr. 1924, Nr. 51.	
Reichardt . . . . .	254, 255
Reichel . . . . .	455
— Biochem. Zeitschr. <b>22</b> , 149, 177, 201 (1909).	
Reichenbach, H. . . . .	462, 464
Reicher, K. . . . .	275
— Deutsche med. Wochenschr. <b>34</b> (2), 1529 (1908).	
Reid, E. W. . . . .	46
Reiger, R. . . . .	77
— Kolloidchem. Beihefte <b>19</b> , 381—440.	
— Kon. Akademie van Wetenschappen, Amsterdam. Proc. 1910, 563—573.	
Reinders, W. . . . .	27, 40
— Koll.-Zeitschr. <b>13</b> , 235—241 (1913).	
Reiner, L. . . . .	118, 119, 177, 224, 345, 356, 357, 393
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>191</b> , 158—174 (1927).	
— und Kopp, K. . . . .	289
— Klin. Wochenschr. <b>6</b> , 1563 (1927). — Koll.-Zeitschr. <b>42</b> , 335—338 (1927).	
— und Marton . . . . .	236
Reinke, J. . . . .	71, 135
— Hansteins botan. Abhandlungen <b>4</b> , 1 (1879).	
— und Lepeschkin . . . . .	312
Reitstötter, J. . . . .	98, 99, 182, 347
— <sup>1)</sup> Österr. Chemiker-Ztg. 1922, Nr. 5.	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. Imunitätsforsch. <b>30</b> , 507 (1920).	
Remertz . . . . .	125, 407
Renner und Ursprung . . . . .	264
Reuß . . . . .	456
Rheinbold . . . . .	495, 496
Rheinboldt, H. . . . .	117
— bei Houben-Weyl-, Methoden d. organ. Chem., 3. Aufl., Bd. I, 505.	
— und Wedekind . . . . .	29
— Kolloidchem. Beihefte <b>17</b> , 115 (1923).	
Rhumblar, L. . . . .	325, 326
— Ed. . . . .	394
— Med. Klinik 1919, Nr. 28.	
Richter, P. F. . . . .	363

	Seite
Richter-Quittner, M. . . . .	260, 350, 422, 438
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>121</b> , 273 u. ff. (1921); <b>124</b> , 106—113 (1921).	
— <sup>2)</sup> Wiener Arch. f. inn. Medizin <b>2</b> , 217 u. ff. (1921).	
— <sup>3)</sup> Wiener med. Wochenschr. 1924, Nr. 19. — Comptes rend. de la soc. d. biol. <b>91</b> , 596 (1924).	
Rideal Walker . . . . .	465
Riecke, E. . . . .	41
Riedel, B. . . . .	454
Riesser, O., und Neuschlosz, S. M. . . . .	445
— Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. <b>93</b> (1922); <b>94</b> , 190 (1922).	
Ritz . . . . .	336
— H. . . . .	213
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>15</b> , 145—157 (1912).	
Roaf, H. E. . . . .	448
Robertson, T. B. . . . .	68, 186, 188
— <sup>1)</sup> Journ. of physikal. Chem. <b>11</b> , 542 (1907); <b>12</b> , 473 (1908).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>7</b> , 7—10 (1910).	
— <sup>3)</sup> Die physikalische Chemie der Proteine (Dresden 1911).	
Robin, A., und Weill, E. . . . .	426
Rodewald, H. . . . .	71, 152
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>24</b> , 193 (1897).	
Rodolico . . . . .	426, 427
Roehl, W. . . . .	502
Röntgen, W. K. und Schneider, J. . . . .	93
Rössle . . . . .	436
Rohde, E. . . . .	36
— Ann. d. Phys. (4), <b>19</b> , 935 (1906).	
Rohloff und Schinja . . . . .	184
Rohonyi, H. . . . .	189, 206, 208, 333
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>53</b> , 179—209 (1913).	
— <sup>2)</sup> Kolloidchem. Beih. <b>8</b> (1916).	
— <sup>3)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>53</b> , 179—209 (1913).	
Rojahn . . . . .	443
Romberg, E. . . . .	437
Rona, P. . . . .	65, 160, 165, 167, 298, 299
— und György, P. . . . .	65, 99, 350
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>56</b> , 416—438 (1913).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>105</b> , 133 (1920).	
— und Meyer . . . . .	305
— und Michaelis, L. . . . .	123, 124, 160, 400
— und Pauli, Wo. . . . .	134, 184
— Biochem. Zeitschr. <b>21</b> , 114—122 (1909).	
— und Takahashi, D. . . . .	260, 350
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>30</b> , 99—106 (1910).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>31</b> , 336—344 (1911); <b>49</b> , 370—380 (1913).	
Rondoni, P. . . . .	227
— Zeitschr. f. Immun. u. experim. Therapie <b>7</b> , 515—543 (1910).	
Roozebom, H. W. Bakhuis . . . . .	5
Rosemann . . . . .	378
Rosenbach, F. J. . . . .	392
Rosenberg . . . . .	181
Rosenstein . . . . .	446
Rosenstern, J. und Lauter . . . . .	190, 475, 476
— Ztschr. f. Kinderheilkde. <b>32</b> , 316 ff. (1922).	

	Seite
Rosenthaler, L. . . . .	207
Ross van Lennep . . . . .	203, 323
— Folia microbiol. 1912, Heft 3.	
Rost, E. . . . .	481
— Arb. a. d. K. Gesundheitsamt 18 (1901).	
Róth, W.-Schultz . . . . .	390
— und Steyrer . . . . .	387
— -Strauß, H. . . . .	373
— Zeitschr. f. klin. Medizin 37, H. 1—2.	
Rothaub . . . . .	455
Rothe, A. . . . .	28
Rothenfuß, S. . . . .	195, 196, 203
— Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. 18, 135—155 (1909); 19, 261—268 u. 465—475 (1910).	
Rothlin, E. . . . .	70, 362
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. klin. Medizin 89, 1—41	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. 98, 34—91 (1919).	
Rothmund, V. . . . .	68
Rothstein, M. . . . .	206
Roux, B. W. und Yersin . . . . .	127, 220
— Ann. de l'Inst. Pasteur 3, 273—288 (1889).	
Rubner, M. . . . .	294
Ruhland, W. . . . .	268, 269, 497, 502, 503
— <sup>1)</sup> Ber. d. D. Botan. Ges. 30, 139—141 (1912). — Jahrb. f. wiss. Botanik 51, 376—431 (1912).	
— <sup>2)</sup> Ber. d. D. Botan. Ges. 31, 553—556 (1913).	
— und Hoffmann, C. . . . .	268
— Arch. f. wissensch. Botanik 1, 1—83 (1925). — Ber. d. math.-phys. Kl. d. Sächs. Akad. d. Wissensch. 76 (1924).	
Rumpf . . . . .	245, 246
— Münchener med. Wochenschr. 1905, Nr. 9.	
Runge, F. E. . . . .	280
Runnström, J. . . . .	294
Ruppel, O. . . . .	117, 119
— Ber. d. D. Pharm. Ges. 30, 314 (1920). — Zeitschr. f. Hygiene 97.	
Ruß . . . . .	235, 236
Russel, H. L. . . . .	196
Rusznýák, S. . . . .	349, 350
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. 113, 52—55; 56—57 (1921).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. 133 (1922).	
Ruzicka, Vlad. . . . .	241
— Pflügers Arch. 194, 135—148 (1922).	
Rysselberghe, van . . . . .	270
— Mémoires de l'Acad. roy. de Belgique 58 (1899).	
Rywosch, S. . . . .	318
Sabanejew . . . . .	167
Sabbatani, L. . . . .	417, 432
— <sup>1)</sup> Arch. di fisiologia, Sept. 1913.	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. 59, 378—407 (1914).	
Sachs, H. . . . .	223, 231, 232, 233, 235 236
— <sup>1)</sup> Hämolyse d. Blutserums (in Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganismen).	
— <sup>2)</sup> Arch. f. Hyg. 89, 322 (1920).	

	Seite
Sachs, H.	
— <sup>3)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>24</b> , Heft 4 (1919).	
— und Altmann . . . . .	227, 233
— und Georgi . . . . .	227, 232, 234
— und Nathan, E. . . . .	236
— Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25.	
— und Oettingen, von . . . . .	344, 346, 357
— Münchener med. Wochenschr. <b>68</b> , 351 (1921).	
— und Ritz . . . . .	236
— W. . . . .	243
Sackur, O. . . . .	173, 186
Sakamura . . . . .	313
Salén, Ernst . . . . .	346, 354, 355
— <sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1921, Nr. 36.	
— <sup>2)</sup> Studien über die Kältehämo- globinurie. Stockholm 1925.	
— <sup>4)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>124</b> , 248 u. ff.	
Salkowski . . . . .	393, 424
Salomon . . . . .	233, 305
Samec, M. . . . .	152, 153, 155, 168, 173, 183, 394
— <sup>1)</sup> Kolloidchem. Beih. <b>3</b> ; <b>6</b> , 23—54; <b>7</b> , 137—171; <b>8</b> , 33—62 (1914).	
— und Mitarbeiter . . . . .	153
— <sup>2)</sup> Kolloidchem. Beih. <b>4</b> (1913); <b>6</b> (1914); <b>8</b> (1916); <b>12</b> (1920); <b>13</b> (1921); <b>16</b> (1922).	
— und Isajevič . . . . .	155
— Comptes Rend. <b>176</b> , 1419 (1923).	
Santesson . . . . .	341
— Skand. Arch. phys. <b>14</b> , 1 (1903).	
Sasaki, Kumoji . . . . .	392
— Hofmeisters Beiträge <b>9</b> , 386 (1907).	
Sauras, Martin . . . . .	299
Savaré, M. . . . .	392
— Hofmeisters Beitr. <b>9</b> , 401; <b>11</b> , 71.	
Savarese . . . . .	379
Saxl . . . . .	422
— Die oligodynamische Wirkung d. Metalle u. Metallsalze (Jul. Springer, Berlin 1924).	
Schade, H. . . . .	70, 74, 132, 133, 136, 203, 250, 253, 254, 257, 258, 274, 296, 298, 301, 302, 303, 304, 305, 316, 317, 334, 346, 351, 359, 382, 384, 394, 396, 409, 429, 478, 482.
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>4</b> , 175—261 (1909).	
— <sup>2)</sup> Kolloidchem. Beihefte <b>1</b> , 375 (1910).	
— <sup>3)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1909, Nr. 1 u. 2.	
— <sup>4)</sup> Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie <b>8</b> , 2—34.	
— <sup>5)</sup> Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie <b>14</b> , 1—29 (1913).	
— <sup>6)</sup> Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie <b>11</b> , 369—399 (1912).	
— <sup>7)</sup> Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie <b>11</b> , 369—399 (1912); <b>14</b> , 1—29 (1913).	
— <sup>8)</sup> Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie <b>14</b> , 15 (1913).	
— <sup>9)</sup> Physikal. Chemie in der inneren Medizin.	
— <sup>11)</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin <b>7</b> , 275—374 (1919).	
— <sup>12)</sup> Arch. f. d. ges. exp. Medizin <b>7</b> , 275 (1919). — Münchener med. Wochen- schrift 1921, Nr. 4.	
— <sup>13)</sup> Verh. d. D. Kongresses f. inn. Medizin (Wiesbaden 1922).	
— <sup>14)</sup> Zeitschr. f. klin. Medizin <b>93</b> , 1—65 (1922).	

	Seite
Schade, H.	
— <sup>15)</sup> Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie <b>29</b> , 147—151 (1924).	
— <sup>16)</sup> Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw., 52—53 (Berlin 1924).	
— <sup>17)</sup> Verh. d. D. Ges. f. inn. Medizin, 355—359 (Wiesbaden 1925).	
— <sup>19)</sup> Ergebnisse d. inn. Medizin <b>32</b> , 442 u. ff. (1927).	
— und Clausen, F. . . . .	257
— Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose <b>62</b> , 300—307 (1925).	
— und Kähler, H. . . . .	483, 484
— Veröff. d. Zentralst. f. Balneologie, N. F., Heft 3 (1926).	
— und Meuschel, H. . . . .	253, 254, 274, 316
— Zeitschr. f. klin. Medizin <b>145</b> (1923).	
— Neukirch und Halpert . . . . .	256, 348
— Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin <b>24</b> , 11 (1921).	
Schärer . . . . .	416
Schalek und Szegvari . . . . .	10
— Koll.-Zeitschr. <b>33</b> , 326 (1923).	
Scheer, K. . . . .	233, 250, 255, 297
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>30</b> , 178—183 (1920).	
— <sup>2)</sup> Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 15. — Jahrb. f. Kinderheilkunde 1925.	
— van der . . . . .	223, 230
Scheitlin, W. . . . .	362
— Dissertation (Zürich 1909).	
Schellens, W. . . . .	457, 462
— Inaug.-Dissert. (Straßburg 1905).	
Schemensky, Werner . . . . .	345, 356, 357, 393, 395
— <sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1920, Nr. 43.	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>105</b> , 229—254 (1920). — Münchener med. Wochenschr. 1920, Nr. 49. — Mittlgn. a. d. Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie <b>34</b> , 451—462 (1921). — Zeitschr. f. klin. Medizin <b>93</b> , 334—345 (1922).	
Scherrer, P. . . . .	10
— Göttinger Nachr. Sitzg. v. 26. VII. 1918.	
Scheurlen und Spiro . . . . .	452, 457, 460
Schinja . . . . .	184
Schlösing . . . . .	299
Schloßberger, H. . . . .	319, 430, 450, 471
— Zentralbl. f. Bakteriolog. <b>110</b> , I, 210 u. ff. (1929).	
Schmal . . . . .	203
Schmid . . . . .	281
Schmidt . . . . .	163, 233
— C. L. A. . . . .	496
— J. . . . .	162
Schmidt, C. G. . . . .	26, 230
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>77</b> , 641—660.	
— P. . . . .	213
— <sup>1)</sup> Arch. f. Hygiene <b>76</b> , 284—292. — Koll.-Zeitschr. <b>11</b> , 5—8 (1912).	
— <sup>2)</sup> Arch. f. Hygiene <b>80</b> , 62—69 (1913).	
— und Liebers, M. . . . .	213
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>19</b> , 373—380 (1913).	
— -Nielsen, Signe und Sigval . . . . .	37, 213
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>60</b> , 426—442; <b>68</b> , 317—343.	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>69</b> , 547—556.	
— R. . . . .	469
Schmitt, Willy . . . . .	407
— Kolloidchem. Beih. <b>26</b> , 58—160 (1928).	

	Seite
Schneider, J. . . . .	93
Schoch, A. . . . .	344
— Schweizer med. Wochenschr. 1926, Nr. 42.	
Schönfeld, F. . . . .	74
Schoep, A. . . . .	113
— Bull. de la Soc. chim. de Belgique <b>24</b> , 10 (1910).	
Schorn und Oppenheimer . . . . .	227
— H. . . . .	176
— Biochem. Zeitschr. <b>199</b> (1928).	
Schorr, K. . . . .	171, 173, 188
Schroeder, P. von . . . . .	183, 414
Schryver . . . . .	183
Schucht, H. . . . .	25, 96
Schütze, A. . . . .	213
Schuldenzucker, F. . . . .	180
— Zeitschr. f. Biologie <b>87</b> , 279—291 (1928).	
Schulemann, W. . . . .	428, 492, 497, 502, 503
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie <b>11</b> , 1—26 (1912).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>80</b> , 1—142 (1917).	
Schultz, A. . . . .	300
— Münchener med. Wochenschr. 1922, 371.	
Schultze, Karl . . . . .	121, 286
— Koll.-Zeitschr. <b>35</b> , 76 (1924); <b>36</b> , 65 (1925); <b>37</b> , 10 (1925); <b>38</b> , 232 (1926); <b>39</b> , 362 (1926); <b>40</b> , 12 (1926); <b>41</b> , 6 (1927); <b>42</b> , 4 (1927); <b>44</b> , 120 (1928).	
Schulz, Fr. N. . . . .	162
Schumburg . . . . .	243, 463
— Deutsche med. Wochenschr. 1898, Nr. 52.	
Schwartz, A. . . . .	405
— Pflügers Arch. <b>138</b> , 487 (1911).	
Schwarz . . . . .	338
— Pflügers Arch. <b>117</b> , 161 (1907).	
— C. . . . .	333
— Biochem. Zeitschr. <b>37</b> , 34 (1911).	
Schwenkenbecher, A. . . . .	374, 396, 484
— <sup>2)</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol. <b>121</b> (1904).	
Schwerin, Graf B. von . . . . .	117
— Patentliteratur bei Reitstötter, Koll.-Zeitschr. <b>43</b> , 35 (1927).	
Schwyzer, Fritz . . . . .	351
— Biochem. Zeitschr. <b>60</b> , 297—305.	
Seddig . . . . .	51
Seel . . . . .	483
Seiffert, W. . . . .	502
— Zentralbl. f. Bakteriol., 1. Abt., <b>88</b> , Heft 2 (1922).	
Seifrizz, William . . . . .	70, 267, 308, 313, 354
— <sup>1)</sup> Colloid Symposium Monograph (New York).	
— <sup>2)</sup> Amer. Journ. of Physiology <b>66</b> , 124—139 (1923).	
— <sup>3)</sup> Brit. Journ. of experiment. Biol. <b>1</b> , 431—443 (1924).	
— <sup>4)</sup> American Naturalist <b>60</b> , 124—132 (1926).	
— <sup>5)</sup> Protoplasma <b>1</b> , 345—365.	
Seinbrinck . . . . .	318
Seitz, Ludwig . . . . .	345
— Arch. f. Gynäkologie <b>124</b> , 27—52 (1925).	
— und Eufinger, H. . . . .	347
— Münchener med. Wochenschr. 1928, Nr. 23.	



	Seite
Shaklee, A. O. und Meltzer, S. J. . . . .	213
— American. Journ. of Physiol. <b>25</b> (1909).	
Sharp, P. F. . . . .	198
Shibley . . . . .	230
— Journ. of Exp. Med. <b>40</b> , 453 (1924).	
Sholto, J. . . . .	28, 224, 226
Siebeck, R. . . . .	386
— Pflügers Arch. <b>148</b> , 443—521 (1912).	
Siebert, C. . . . .	220, 229
Siedentopf, H. . . . .	4, 84, 85, 144, 146
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>6</b> , Heft 1 (1910).	
— und Zsigmondy, R. . . . .	84, 144
Sierakowsky . . . . .	322
Simms . . . . .	223, 233
Singer, E. . . . .	344
— und Adler . . . . .	466
Sjöquist . . . . .	171
— Skand. Arch. f. Physiol. <b>5</b> , 277 (1895).	
Skraup, S. . . . .	497
— Ber. d. D. chem. Gesellsch. <b>49</b> , 2142—2154 (1916).	
Skwirsky . . . . .	227
Smith, Leonard . . . . .	219
Smits, A. . . . .	45
Smoluchowski, M. von . . . . .	50, 51, 96, 101
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>18</b> , 194 (1916).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. physikal. Chem. <b>92</b> , 129 (1917).	
Söhngen, N. L. . . . .	203, 320, 323
— <sup>1)</sup> Folia microbiologica <b>2</b> , 1—27 (1913).	
— <sup>2)</sup> Zentralbl. f. Bakt. (II) <b>38</b> , 621—647 (1913).	
Sörensen, S. P. L., und Mitarbeiter . . . . .	49, 167
— Hauptsächlich Compt. rend. trav. Lab. Carlsberg.	
— und Jürgensen . . . . .	163
— Biochem. Zeitschr. <b>31</b> , 397 (1911).	
Sollmann, Torald . . . . .	387
Spek . . . . .	437
— Josef . . . . .	271, 291, 293, 294, 309
— <sup>1)</sup> Kolloidchem. Beih. <b>12</b> (1920).	
— <sup>2)</sup> Arch. f. Protistenkunde <b>46</b> , 166—202 (1923). — Zeitschr. f. Zellen- u. Gewebelehre <b>1</b> (1924). — Acta zoologica 1921, 153—200. — Biolog. Zentralbl. <b>39</b> (1921).	
Spiegel-Adolf, Mona . . . . .	163, 164, 304
— <sup>1)</sup> Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 28.	
— <sup>2)</sup> Naturwissenschaften <b>39</b> , 799—803 (1927).	
Spiro, K. . . . .	74, 75, 171, 452, 457, 460
— <sup>1)</sup> Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. <b>5</b> , 276 (1904).	
— und Bruns, J. . . . .	455, 457, 460
— Arch. f. experim. Pharmakol. <b>41</b> .	
— und Pemsel . . . . .	171
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>26</b> , 233 (1898).	
— Paul . . . . .	349
— Koll.-Zeitschr. <b>31</b> (1922).	
Sprengel . . . . .	131
Stahl, E. . . . .	329
— und de Bary . . . . .	327

	Seite
Standenath, F. . . . .	395, 419, 443, 467, 503
Stark . . . . .	224
— Inaug.-Diss. (Würzburg 1905). Zit. nach Wells Chem. Aspects of Immunity.	
Starkenstein, E. . . . .	247, 259, 442, 446, 471, 472, 481
— <sup>1)</sup> Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. <b>92</b> , 339 u. ff. (1922).	
— <sup>2)</sup> Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. <b>104</b> , 6—22 (1924). — Klin. Wochenschr. <b>3</b> , Nr. 28.	
— <sup>3)</sup> Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 5 u. 6. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. <b>118</b> (1926); <b>127</b> (1927).	
— <sup>4)</sup> Klin. Wochenschr. <b>6</b> , Nr. 4 (1927).	
— <sup>5)</sup> Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 4.	
Starling, E. H. . . . .	253, 381, 382, 383
— Journ. of Physiol. <b>24</b> , 317 (1890).	
Starlinger . . . . .	344, 356
Staudinger, H., Johner, H. und Singner, R. . . . .	151
— Zeitschr. f. physikal. Chem. <b>126</b> , 425—448 (1927).	
Stefan . . . . .	166
Steiner, H. . . . .	28
Stern . . . . .	99, 233, 447
— Biochem. Zeitschr. <b>144</b> , 115 (1924).	
— , R. und Beyer, A. . . . .	407
— Deutsche med. Wochenschr. 1928, Nr. 38.	
Steyrer . . . . .	387
Stiles, P. G. . . . .	213
Stiasny . . . . .	150
Stiles, P. G. . . . .	213
Stintzing, H. . . . .	85
— Kolloidchem. Beihefte <b>6</b> , 231—296 (1914).	
Stodel, G. . . . .	422, 426
— Les colloides en biologie et en thérapeutiques. Thèse (Paris 1908).	
Stöhr . . . . .	289
Stoeltzner, W. . . . .	488
Stoffel, F. . . . .	56, 79, 106, 193, 288, 414
— Inaug.-Diss. (Zürich 1908).	
Stoll . . . . .	312
Stransky, E. . . . .	482
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>133</b> , 446 (1922); <b>143</b> , 433 u. 438 (1923); <b>155</b> , 256 (1925).	
— K. . . . .	483
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>179</b> , 19—45 (1926).	
Straßburger, E. . . . .	264
Straub, H. . . . .	187, 347, 348
— und Gollwitzer-Meier, K. . . . .	352
— Biochem. Zeitschr. <b>139</b> , 302—320 (1923).	
— und Meier, K. . . . .	187, 352, 388, 445
— Biochem. Zeitschr. <b>90</b> , 305—336 (1918); <b>109</b> , 47—81 (1920). — Deutsches Arch. f. klin. Medizin <b>129</b> , 54—73 (1919). — Biochem. Zeitschr. <b>111</b> , 45—66 (1920).	
— W. . . . .	412, 413, 435, 437, 438, 445
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. <b>98</b> , 5—6.	
— <sup>2)</sup> Verh. d. Vers. D. Naturf. u. Ärzte in Münster 1912.	
— <sup>3)</sup> Münchener med. Wochenschr. <b>62</b> , Nr. 1 u. 10 (1915).	
— und Freundlich . . . . .	270
Strauß, E. . . . .	173, 222

	Seite
Strauß, H.	
— H. . . . .	373, 378, 396
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. klin. Medizin <b>57</b> , Heft 1 u. 2.	
— <sup>2)</sup> in Korányi-Richter <b>2</b> , 110.	
Strebinger, G. E. . . . .	377
— Dissertation (Frankfurt 1921).	
Strietmann, W. H. und Fischer, M. H. . . . .	341
— Koll.-Zeitschr. <b>10</b> , 65—77 (1912).	
Stuber . . . . .	179
Stumpf . . . . .	417
Sugár . . . . .	395
Suida, W. . . . .	493
Summer . . . . .	206
Svedberg, The . . . . . 2, 4, 6, 7, 12, 47, 51, 52, 53, 55,	394
— <sup>1)</sup> Die Methoden zur Herstellung kolloider Lösungen anorganischer Stoffe (Dresden 1909).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>4</b> , 168 (1909); <b>5</b> , 318 (1909).	
— <sup>3)</sup> Ber. d. D. Chem. Ges. <b>47</b> , 23 (1914).	
— <sup>4)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>73</b> , 547—556 (1910).	
— <sup>5)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>57</b> , 105 (1909).	
— <sup>6)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>36</b> , 57 (1925). — Zeitschr. f. physikal. Chemie <b>127</b> , 51 (1927). — Handb. d. biol. Arbeitsmethoden III B, 679—720 (1927).	
Sykes, A. . . . .	385
Szegvari . . . . .	316
— A. . . . .	147
Szent-Györgyi, von . . . . . 61, 122, 139, 224, 389, 414	
— <sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>110</b> , 116 u. ff. (1920).	
— Biochem. Zeitschr. <b>113</b> , 36 (1921).	
Szili, A. . . . .	347
— Pflügers Arch. <b>115</b> , 82 (1906).	
Szucs, J. . . . .	439
Taenzer . . . . .	506
Takahashi, D. . . . .	260, 350
Takata-Ara . . . . .	407
Takita . . . . .	323
Tamann . . . . .	349
Tammann, G. . . . .	59
— Wiedem. Ann. <b>34</b> , 299 (1888) u. Zeitschr. f. physik. Chem. <b>10</b> , 255ff. (1892).	
Tangl, F. . . . .	296, 387
— in Oppenheimers Handbuch d. Biochemie <b>3</b> , II, S. 20.	
Taoka . . . . .	234
— Kitasatos Arch. f. exp. Med. <b>5</b> , Nr. 3 (1922).	
Tappeiner, von . . . . .	416
Teague, O. . . . .	97, 219
— und Buxton, B. H. . . . .	97, 500
— <sup>1)</sup> Journ. of experim. Medicine <b>9</b> , Nr. 3 (1907).	
— <sup>2)</sup> Zeitschr. f. physik. Chem. <b>60</b> , 469—506 (1907); <b>62</b> , 287—307 (1908).	
Teuten, van . . . . .	200
Thomas und Norris . . . . .	176
— Journ. of the Amer. Chem. Soc. <b>47</b> , Nr. 2.	
Thomas-Humphries . . . . .	199

	Seite
Thompson . . . . .	414
Thoms . . . . .	111
— Berichte d. D. chem. Ges. <b>50</b> , 1235 (1917); <b>51</b> , 42 (1918).	
Thoué . . . . .	266
— und Czapek, F. . . . .	266
Thouéry . . . . .	416
Tichomiroff . . . . .	296
Tillmans . . . . .	195
— Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. <b>47</b> , 377 (1924).	
Tobler . . . . .	259
Tomcsik . . . . .	222, 223
Toropoff . . . . .	88, 336
Tot . . . . .	118
Traube, J. . . . .	57, 124, 125, 185, 261, 446, 448
— <sup>1)</sup> Ber. d. D. chem. Ges. <b>44</b> , 556—560.	
— <sup>2)</sup> Pflügers Arch. <b>153</b> , 276 (1913); <b>160</b> , 501 (1915); <b>161</b> , 530 (1915).	
— <sup>3)</sup> Pflügers Arch. <b>218</b> , 749—766 (1928).	
— und Czapek, F. . . . .	266
— und Köhler, F. . . . .	57, 185, 497
— <sup>1)</sup> Int. Zeitschr. f. physik.-chem. Biologie <b>2</b> , 42—84 (1915).	
— <sup>2)</sup> Int. Zeitschr. f. physik.-chem. Biologie <b>2</b> , 195—226 (1915).	
— und Rosenstein, H. . . . .	446
— Biochem. Zeitschr. <b>95</b> , 85 u. ff. (1919).	
— Moritz . . . . .	59
— Arch. f. Anatomie u. Physiol. <b>87</b> (1867).	
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. <b>105</b> , 541—558, 559—572 (1904).	
Tröndle, A. . . . .	272
— Botan. Jahrb. <b>48</b> , 171—279.	
Troensegaard, N. und Schmidt, J. . . . .	162
— Zeitschr. f. phys. Chemie <b>133</b> , 116 (1924).	
Trommsdorff, R. . . . .	227, 374
True . . . . .	440
Tschopp, E. . . . .	303, 379, 385, 387
— Schweizer med. Wochenschr. 1927, Nr. 45.	
Tsuboi . . . . .	342
Tsuneoka, R. . . . .	418
Ubbelohde . . . . .	130, 131
Uhlenhuth, B. D. . . . .	216, 283
— Militärärztl. Zeitschr. 1908, <b>23</b> .	
Uhlirz . . . . .	166
Unger, R. . . . .	446
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>89</b> , 238 (1918).	
Unna, P. G. . . . .	185, 410, 413, 418, 484, 492, 499, 500, 506
— <sup>1)</sup> Medizin. Revue <b>1</b> , Nr. 2—4.	
— <sup>2)</sup> Medizin. Klinik (1907), Nr. 42 u. 43.	
— <sup>3)</sup> Arch. f. mikroskop. Anatomie <b>78</b> (1911), Waldeyer-Festschr.	
— und Golodetz, L. . . . .	185
— und Taenzer . . . . .	506
Urano . . . . .	336
Ursprung . . . . .	264
Vanzetti, L. . . . .	56
— Koll.-Zeitschr. <b>9</b> , 54—58 (1911).	

	Seite
Vege sack, A. von . . . . .	45, 123, 352
Vernon, H. M. . . . .	266
— Biochem. Zeitschr. <b>51</b> , 1—25 (1913).	
Verworn, M. . . . .	448
Villa, L. . . . .	41, 146, 147, 166, 219, 322
Voeltz . . . . .	398, 399
— Arch. f. d. ges. Physiol. <b>102</b> , 373—414.	
Vogel . . . . .	182
Vogt, H. . . . .	403
Voigt, J. . . . .	420, 425, 428, 432, 502
— <sup>1)</sup> Therapeut. Monatshefte <b>28</b> (1914), Sept.	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>63</b> , 409—424 (1914); <b>68</b> , 477—509 (1915).	
— <sup>3)</sup> Vortrag, geh. am 13. IV. 17, vor der militärärztl. Vereinigung zu Danzig.	
— <sup>4)</sup> Virchows Arch. <b>257</b> , 851 ff. (1925). — Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. <b>52</b> , 33 ff. (1926).	
— Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 30.	
Voigtländer . . . . .	107
Voit, Erwin . . . . .	180
— Zeitschr. f. Biologie <b>87</b> , 279—291 (1928).	
Volhard . . . . .	259, 383, 388, 391, 474
— Die doppel seitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (in Mohr u. Staehelin, Handb. d. inneren Medizin). Verlag Springer, Berlin.	
Volk . . . . .	224, 225, 226, 229
Volkman n, A. W. . . . .	246
— Ber. d. Kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. 1874.	
Vorländer, D., und Häberle, R. . . . .	20
— Ber. d. D. chem. Ges. <b>46</b> , 1612—1628 (1913).	
Vorschaffelt und van Teutem . . . . .	200
Vries, H. de . . . . .	266
<b>Waentig, Percy und Steche, Otto</b> . . . . .	208
— Zeitschr. f. physiol. Chem. <b>79</b> , 446—503 (1912).	
Walbum, L. E. . . . .	429, 468
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>43</b> , 433—464 (1925); <b>47</b> , 215—276 (1926).	
Walden, P. . . . .	59
— Zeitschr. f. physik. Chem. <b>10</b> , 699 (1892).	
Waldenberg . . . . .	338
Waldschmidt-Leitz . . . . .	32, 130, 206, 207
— und Schöffner, A. . . . .	32, 130
— <sup>2)</sup> Ber. d. D. Chem. Ges. <b>60</b> , 1147 (1927).	
Walker, Rideal . . . . .	465
— J. . . . .	493
Wallace, G. B. und Cushny, A. R. . . . .	369
— American Journ. of Physiol. <b>1</b> , 411 (1898) u. Pflügers Arch. <b>77</b> , 202 (1899).	
Walpole, G. St. . . . .	99, 219
— Proc. of the Physiol. Soc, 18. X. 1913.	
Walter, Heinrich . . . . .	75, 264
— <sup>1)</sup> Wasserhaushalt der Pflanze (Verlag Datterer & Co., Freising-München).	
— <sup>2)</sup> Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. <b>62</b> , 145 u. ff (1925).	
Walti . . . . .	414
Warburg, Otto . . . . .	33, 357, 449
— <sup>1)</sup> Naturwissenschaften, Heft 18 (1921).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>119</b> , 134 u. ff. (1921).	
— und Wiesel . . . . .	99

	Seite
Warburg, Otto	
— Pflügers Arch. <b>144</b> , 465 (1912).	
Wasielowski, Th. von . . . . .	486
Wassermann, A. . . . .	232, 233, 234
— Deutsche med. Wochenschr. <b>58</b> , 1923 (1921).	
Weber, F. . . . .	132, 291, 292, 395, 447
— Ber. d. D. botan. Ges. <b>40</b> , Heft 6 (1922). — Pflügers Arch. <b>208</b> , 705—717 (1925).	
— Hans H. . . . .	333
— Pflügers Arch. <b>187</b> , 165—190 (1921); <b>191</b> , 186—199 (1921).	
Wedekind, E. und Rheinboldt, H. . . . .	29, 32, 496
— Ber. d. D. chem. Ges. <b>52</b> , 1013 u. ff. (1919).	
Wegelin, G. . . . .	2, 112
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>14</b> , 65—69 (1914).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>18</b> , 225—237 (1916).	
Weichardt, W. . . . .	423
— <sup>1)</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>4</b> , 644 (1913).	
Weidenmann, G. . . . .	191
— Dissertation (Zürich 1918).	
Weidenreich, F. . . . .	351
Weigert . . . . .	506
Weil . . . . .	235
— Journ. of Immunitätsforsch. <b>1</b> , 19 (1916).	
Weill, E. . . . .	426
Weimarn, P. P. von . . . . .	78
Weisbach, W. . . . .	179
— Wassermannsche Reaktion und Ausflockungsreaktionen (Jena 1921).	
Weiß, Paul . . . . .	315, 336
— Biol. Zentralbl. <b>48</b> , Heft 9 (1928).	
Weißenberg . . . . .	48, 281
Wells, H. G. . . . .	218
— The chemical Aspects of Immunity, Chem. Cat. Co. New York 1925	
— und Osborn . . . . .	222
— Journ. of Inf. Disease <b>29</b> , 200 (1921).	
— P. V. . . . .	141
— Chemical Review <b>3</b> , 331 u. ff. (1927).	
Welo . . . . .	483
Welter . . . . .	278
Wentzel . . . . .	203
Wertheimer, E. . . . .	273, 274, 367, 371, 388
— Protoplasma <b>2</b> , 602—629 (dort ausführliche Literatur).	
Westphal . . . . .	346
— Zeitschr. f. klin. Med. <b>101</b> , 650 (1925).	
Widal . . . . .	228
Widmark, E. M. P. . . . .	250, 335
— Skand. Arch. f. Physiol. <b>23</b> , 421—430 (1910); <b>24</b> , 13—22 (1910); <b>24</b> , 339—344 (1911).	
Wiechmann, Ernst . . . . .	446
— Pflügers Archiv <b>182</b> , 74 u. ff. (1920).	
Wichowski, W. . . . .	417, 434
— <sup>1)</sup> Ref. Münchener med. Wochenschr. 1910, 348 u. Therapie d. Gegenwart (April 1922).	
— <sup>2)</sup> Med. Klinik 1926.	
Wiedemann, E. und Lüdeking, Ch. . . . .	152, 156

	Seite
Wiedemann, E. und Lüdeking, Ch.	
— Wiedemanns Annalen <b>25</b> , 433.	
— G. und Quincke, G. . . . .	87
Wiegand, R. . . . .	218
Wiegner, Georg . . . . .	137, 180, 397, 399, 401
— <sup>1)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>8</b> , 126 (1911).	
— <sup>2)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>15</b> , 105—123 (1914).	
— und Mitarbeiter . . . . .	180
— <sup>3)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>30</b> , 145 u. ff. (1922).	
Wieler, A. . . . .	28
— Ber. d. D. Botan. Ges. <b>30</b> , 394—406 (1912).	
Wiesel . . . . .	447
Wilborn, F. . . . .	503
Willstätter, R. . . . .	8, 129, 207, 211
— Naturwissenschaften 1927, Heft 29.	
— und Kraut . . . . .	78
— und Stoll . . . . .	312
— Untersuchungen über d. Chlorophyll (1918).	
Windisch und Bergmann . . . . .	99
— Wochenschr. f. Brauerei <b>37</b> , 130 (1920).	
— und Bermann . . . . .	201
— Wochenschr. f. Brauerei 1920, 109.	
— Kalbach und Bauholzer . . . . .	203
— Wochenschr. f. Brauerei 1925, Nr. 45; 1926, Nr. 19—23.	
— — und Wentzel . . . . .	203
— Wochenschr. f. Brauerei 1925, 313.	
Winkelblech . . . . .	38
— Zeitschr. f. angew. Chemie 1906, 1953.	
Winkler . . . . .	432
Winterstein, Hans . . . . .	333, 361, 449
— <sup>1)</sup> Pflügers Arch. <b>138</b> , 167 u. ff. (1911).	
— <sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr. <b>75</b> , Heft 1—2 (1916).	
— <sup>3)</sup> Deutsche Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Medizin <b>2</b> , 1—15 (1923).	
Wintgen, Rob. . . . .	44, 182
— und Vogel, Heinz . . . . .	182
— Koll.-Zeitschr. <b>30</b> , 45 u. ff. (1922).	
Wislicenus, H. . . . .	127, 128, 191, 276 u. ff., 277, 278, 285, Tafel V
— <sup>1)</sup> Papier-Ztg. <b>16</b> (1910).	
— <sup>2)</sup> Tharandter forstl. Jahrb. <b>60</b> , 313—358 (1909).	
— <sup>3)</sup> Koll.-Zeitschr. <b>6</b> , 17 u. 87 (1910).	
— und Kleinstück, M. . . . .	276 u. ff.
— Koll.-Zeitschr. <b>6</b> , 17 u. 87 (1910).	
— und Muth, W. . . . .	128
— Collegium 1907, Nr. 255—256.	
Wistinghausen . . . . .	66
Witt, Otto N. . . . .	492
Wittka, Fr. . . . .	176
Wöhler und Engels . . . . .	501
— Kolloidchem. Beihefte <b>1</b> , 474 (1910).	
Wöhlisch, E. . . . .	179
— Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin <b>40</b> , 137—166 (1924).	
Wohlenberg, W. . . . .	475
— Pflügers Arch. <b>218</b> , 448—468 (1927).	
Wolff, F. . . . .	298
— Bechhold, Die Kolloide in Biologie u. Medizin. 5. verb. Aufl.	36

	Seite
Woodward, H. E. . . . .	344, 345
Woronzow . . . . .	405
— Pflügers Arch. <b>203</b> , 300 (1924); <b>207</b> , 279 (1925).	
Wright . . . . .	216, 330
Yamanouchi . . . . .	232
Yersin . . . . .	127, 220
Young, E. . . . .	164
— Proc. of the Royal Soc., Sect. B, <b>93</b> , 235 (1922).	
Young, W. J. . . . .	214
Zandréen, Sven . . . . .	345, 393, 431
— Biochem. Zeitschr. <b>114</b> , 211—220 (1921).	
— Hygiea 1923, 121—147.	
Zanger, H. . . . .	56, 67, 193, 194
— <sup>1</sup> ) Ergebnisse d. Physiologie VII (1908).	
— <sup>3</sup> ) Schweizer Arch. f. Tierheilkunde <b>5</b> (1908).	
Ziegler, J. . . . .	11, 38, 56, 57, 59, 78, 107, 134, 156, 168, 184, 272, 287, 304, 305, 369, 370, 375, 378, 394, 437, 461.
— Kurt . . . . .	249
— Ber. üb. d. 84. Vers. D. Naturforscher u. Ärzte in Münster 1912.	
Zillessen, H. . . . .	252
Zinsser . . . . .	221, 222, 223, 235
— Infection and Resistance 1923. — Arch. Int. med. <b>16</b> , 223 (1915).	
— und Parker . . . . .	222, 223
— Journ. of Exp. Med. <b>37</b> , 275 (1923).	
Zlobicki . . . . .	156
— Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracov. 488 (1906).	
Zocher, H. . . . .	9, 37, 147
— <sup>1</sup> ) Zeitschr. f. physikal. Chem. <b>98</b> , 293 (1921).	
— Koll.-Zeitschr. <b>37</b> , 336—351 (1925).	
Zott . . . . .	67
Zsigmondy, R. . . . .	8, 9, 11, 40, 45, 50, 73, 78, 84, 95, 96, 101, 97, 110, 120, 144, 145, 162, 397, 421.
— <sup>1</sup> ) Liebigs Ann. <b>301</b> , 39 (1898).	
— <sup>2</sup> ) Zur Erkenntnis d. Kolloide (Jena 1905).	
— <sup>3</sup> ) Koll.-Zeitschr. <b>8</b> , 123 (1911).	
— <sup>4</sup> ) Zeitschr. f. anorg. Chem. <b>71</b> , 356—377 (1911).	
— <sup>5</sup> ) Nachrichten d. K. Ges. d. Wiss. Göttingen 1917.	
— <sup>6</sup> ) Zeitschr. f. physikal. Chem. <b>101</b> , 292 (1922).	
— und Bachmann . . . . .	11, 116
— Zeitschr. f. angew. Chem. <b>35</b> , 449 (1923).	
— und Joël, E. . . . .	40
— Zeitschr. f. physikal. Chem. <b>113</b> , 299—312 (1924).	
— und Siedentopf, H. . . . .	4, 84, 144
— Wilke-Dörfurt und Galecki, A. von . . . . .	120
Zuntz, N. . . . .	243
— und Schumburg . . . . .	243
Zunz, E. . . . .	189, 220, 221, 417
— <sup>1</sup> ) Bull. de la Soc. R. d. sc. méd. et nat. de Bruxelles <b>67</b> , 178—179 (1909).	
— <sup>2</sup> ) Nouvelles Recherches sur les protéoses (Brüssel 1911).	
— <sup>3</sup> ) u. <sup>4</sup> ) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. <b>19</b> , 326—354 (1913).	



## Sachregister.

- Abrin 228.  
Abszeß 257.  
— kalter 257.  
Abtötung von Bakterien 453.  
Abtötungsmethode, Bechhold-Ehrlichsche 465.  
Abwehrfermente 235, 237.  
Achroodextrine 153.  
Achsenzylinder 405.  
— Quellungszustand der 405.  
Aderlaß 362.  
Adhäsion 27.  
Adjektive Färbung 500.  
Adlersche Lösung 75, 436.  
Adsorbens 127, 128, 166.  
Adsorbentien 418.  
Adsorbte, Eiweißkörper als 165.  
Adsorgan 418.  
Adsorption 19, 21 u. ff., 34, 57, 122, 126 u. ff., 129, 165, 221, 225, 230, 239, 270, 353, 450, 493.  
— anormale 27, 226.  
— apolare 29.  
— der Filter 122.  
— von Giften durch Blutkohle 417.  
— von Hefe 320.  
— mechanische 29, 239.  
— negative 387.  
— polare 29, 30.  
— bei Proteinen 165.  
— Spaltung durch 387.  
— und Ausflockung 96.  
— und Desinfektion 452.  
— und Ultrafiltration 122.  
Adsorptionsanalyse 32, 209.  
— Apparat zur 129.  
— parenterale 418, 467.  
— -katalyse 33, 357.  
— -kurve 23, 493.  
— -kurven, affine 25.  
— -therapie 323, 417.  
Adsorptive Wirkung der Keime 463.  
Adstringentia 440, 478.  
Äquivalentaggregation 44.  
Aerosole 10.  
Äther 390.  
Ätzen 440.  
Ätzende Salze, Vergiftungen durch 416.  
Agar 105, 155, 156, 182, 416, 475.  
— Quellung von 74.  
Agglutination 224, 230.  
— spezifische 228.  
Agglutinieren 325.  
Agglutinierendes Serum 228.  
Agglutinin 28, 216, 217, 218, 228, 230, 319.  
Aggregierende Bindung 48.  
Akridin 470.  
— -derivate 471.  
— -farbstoffe 461.  
Aktionsstrom 447.  
Aktivatoren 211, 214, 215.  
Alaun(vergiftung), Leimlösung gegen 417.  
Albumin 2, 163, 166, 211, 256, 344, 400.  
— als Adsorbens 166.  
— als Adsorpt 165.  
— elektrolytfreies 167.  
— und anorganische Hydrosole 176, 177.  
— Molekulargewicht 167.  
— und Neutralsalze 174.  
— und Schwermetallsalze 175, 176.  
— -molekularaggregate 320.  
— -teilchen, Durchmesser 166.  
Albuminoide 181.  
Albuminurie 261, 389.  
Albumoide 185.  
Albumosen 2, 38, 188, 189, 202.  
Alexin 217, 218.  
Alkalbumin 172.  
Alkalien 433.  
— Vergiftung durch 416.  
Alkalihämoglobinat 187.

- Alkalisalze, lyotrope Reihen der 472.  
 Alkalische Wässer 481.  
 Alkaloide 444 u. ff.  
 Alkalose 251.  
 Alkohol 389, 390, 452, 491.  
 — Fällung durch 171.  
 — als Fixierungsmittel 491.  
 — Koagulation von Albumin durch 163.  
 — bei der Resorption 389.  
 — -gärung 203.  
 Alkoholismus 450.  
 Alkoholwirkung, chronische 450.  
 Altbackenwerden von Brot 200.  
 Alter 240.  
 Altern 79, 240, 241, 296.  
 — biologisches 79.  
 — von Kolloiden 77, 79, 212.  
 — von Mineralwässern 483.  
 Altersbeschwerden 437.  
 Alterserscheinung 77, 78, 220, 240, 241, 317.  
 — des Bindegewebes 317.  
 Altersveränderung der Gefäßwand 300.  
 Aluminium 439.  
 Aluminiumhydroxyd 207.  
 Ambozeptor 217, 218, 231.  
 Amikronen 84.  
 Ammoniak 348.  
 Amöben 270, 325, 326, 327.  
 Amorphe Kittsubstanz 408.  
 Amylase 204, 211, 215.  
 Amylopektin 153, 154.  
 Amylose 153, 154.  
 Anämie 252, 450.  
 — Wassergehalt des Bluts bei 245.  
 Anästhesie 449.  
 Anästhetica 389, 445 u. ff.  
 Anaphylaktische Erscheinungen 235, 237, 440.  
 Anaphylatoxin 236.  
 Anaphylaxie 235 ff., 237.  
 Anionen 88, 89, 93, 172, 184, 185, 339.  
 Anionenreihe, Hofmeistersche 384.  
 Anisotrope Muskelstäbchen 341.  
 — — Kontraktion der 341.  
 — Schicht 339.  
 — Substanz 341.  
 Anisotropie 147, 331.  
 Anpassung, funktionelle 315.  
 Anstrengung, körperliche 393.  
 Antagonismus 94, 268, 316.  
 — von Anionen und Kationen 94.  
 — gleichgeladener Ionen 100.  
 — gleichwertiger Kationen 94.  
 Antagonismus zwischen Zelle und Bindegewebe 250.  
 Antagonisten 436.  
 Antagonistische Salzwirkungen 75, 94, 409 u. ff., 415.  
 Antagonistischer Effekt der zweiwertigen Kationen 477.  
 Antidot bei Arsenvergiftungen, Eisenhydroxyd als 417, 442.  
 — gegen Vergiftungen, Kohle als 416.  
 Antidotum arsenici 417.  
 Antienzyme 208, 215.  
 Antigen 216, 217, 218, 219, 221, 222, 223, 234.  
 — chemische Natur 218 u. ff.  
 — Antikörper-Komplex 225.  
 Antikörper 218, 223 ff., 224, 234.  
 — -bildung 468.  
 Antilab 215, 219.  
 Antimon 432 u. ff.  
 Antionkische Wirkung 478.  
 Antitetanolysin 58.  
 Antitoxin 33, 107, 215, 217, 218, 223.  
 Antitoxischer Effekt mehrwertiger Kationen 435.  
 Antitrypsin 215.  
 Anurie 388, 390.  
 Anziehung, scheinbare chemische 287.  
 Apposition 290.  
 Arachnolysin 220.  
 Arbeit 362.  
 — Ermüdnungs- tetanische, 341.  
 Arecolin 362.  
 Argeferment 420.  
 Argochrom 420.  
 Argoflavin 420.  
 Arsen 432 u. ff.  
 — -trisulfidhydrosol 432.  
 — -verbindungen, organische 433, 470.  
 — -vergiftung 433.  
 — — Eisenhydroxyd als Antidot bei 442.  
 — — Kohle als Antidot bei 416.  
 Arsenige Säure 443.  
 Arteriellcs Blut 383.  
 Arteriosklerose 298, 299, 300, 366.  
 Artspezifisches Merkmal 222.  
 Aspergillus, osmotischer Druck 270.  
 Aspirin 414.  
 Assimilation 34, 274 u. ff.  
 Atemzentrum 360.  
 Atmung 342, 357 u. ff., 360.  
 — von Hefe, Beeinflussung durch Ferro- und Manganion 483.  
 Atmungsfermente 357.

- Atome 41 u. ff.  
 Atophan 471.  
 Auge, Glaskörper des 254.  
 Aurocollargol 423, 431.  
 Ausblühungen 285.  
 Ausflockung 94 u. ff., 136 u. ff., 170, 227, 395.  
 — Theorie der 100.  
 Ausflockungsgeschwindigkeit 95.  
 Ausnutzbarkeit 193.  
 Aussalzen 92 u. ff., 95, 163.  
 Aussalzung, fraktionierte 92.  
 — Theorie der 100.  
 Ausscheidung durch die Niere 480.  
 Ausschleudern 186.  
 Austauschadsorption 29.  
 Austrocknen 244.  
 Autointoxikationen des Darmes 418.  
 Autolyse, Beeinflussung durch kolloide Metalle 423 u. ff.  
 Autoregulation des Zellstoffwechsels 271.  
 Avitaminose 255.  
 Avogadrosche Regel 42.  
 — Zahl 47.  
 Azetatseide 494.  
 Azetylzellulose 212.  
 Azidose 251, 347.  
 Azimutblende 147.  
 Azotobakter 323.
- B**abesche Körperchen 507.  
 Backfähigkeit 197, 198.  
 Backwaren 197, 198.  
 Bacterium coli 320.  
 Bakterien 319, 459, 470.  
 — gramnegative 321, 459.  
 — grampositive 321, 459.  
 — Vitalfärbung von 502.  
 — Wirkung kolloider Metalle auf 421.  
 — -agglomeration 95.  
 — -agglutination 325.  
 — -blasen 283.  
 — -eiweißfärbung 228.  
 — -färbung 506.  
 — -korpuskeln 320.  
 Bakteriolyse 216, 217, 218.  
 Bakteriophage d'Hérellesche 319, 320, 321, 322.  
 Bakteriotropine 216, 218.  
 Bakterizide Wirkung 422.  
 Bälkchen 298.  
 Ballonfilter 115.  
 Balneologie 478 u. ff.  
 Barium 439.  
 Bariumsulfat 425.  
 Basische Farbstoffe 500, 502.  
 Baumwolle 408, 500.  
 Bazillenträger 430.  
 Bechhold-Ehrlichsche Abtötungsmethode 465.  
 Bechhold-Königsche Ultrafiltergeräte 114, 115, 118, 146, 322.  
 Bechhold-Villasche Goldverstärkungsmethode 320.  
 Befruchtung 434.  
 Beize 500, 505.  
 Beizenfarbstoffe 505.  
 Beleuchtung, Dunkelfeld- 143.  
 — des Kardioid-Ultramikroskops 144, 145.  
 Benetzung 19, 27, 61, 325, 462.  
 Benzoereaktion, Guillains 407.  
 Benzopurpurin 45.  
 Beruhigungsmittel 437.  
 Bethésche Theorie der Erregung 403.  
 Bethé-Toropoffsches Phänomen 405.  
 Bewegungen, hygroskopische 317.  
 — der Kolloide 265.  
 — der Kristalloide 265.  
 — der Organismen 324 u. ff., 330 u. ff.  
 Bewegungserscheinungen 49 u. ff.  
 Bier 37, 201 u. ff.  
 — trübes 202.  
 — vollmundiges 202.  
 — -kolloide 99.  
 — -schaum 37, 201, 202.  
 Bildungsgewebe 292.  
 Bildungstrieb 280.  
 Bilirubin 304.  
 — -kalk 303, 304.  
 Bindegewebe 247, 250, 259, 315 u. ff., 506.  
 — Alterungserscheinungen 317.  
 — Elastizitätsverminderung 317.  
 — lockeres 318.  
 — Wasserbewegung innerhalb des 316.  
 Bindegewebsgrundsubstanz 317.  
 Bindung, aggregierende 48.  
 — chemische 19 u. ff., 34, 450.  
 — spezifische 224.  
 Binnendruck 13.  
 Biokolloide 41, 148 u. ff.  
 Biologisches Wachstum 291 u. ff.  
 Bismutum subnitricum 478.  
 Bitterwasser 481.  
 Blasenbildung 410.  
 Bleiwasser 441.  
 Blut 248, 249, 258, 259, 342 u. ff., 359, 361, 395, 425 u. ff.

- Blut, arterielles 383.  
 — Quellungsbreite 383.  
 — venöses 382.  
 — Viskosität des 361, 364.  
 — Wassergehalt 245.  
 — Wasserstoffzahl 347.  
 — Wasserverteilung 246, 247.  
 — Wirkung kolloider Metalle auf 425.  
 — -askalesenz 365.  
 — -druckpulsationen 351, 381.  
 — -farbstoffe 395.  
 — -gerinnung 342.  
 — — Gelatinewirkung auf die 416.  
 — -kalk 345.  
 — -körperchen 35, 229, 248, 249, 325, 339, 342, 351, 352, 353, 359.  
 — — Agglutination 230.  
 — — Bau der 354.  
 — — Entquellung 363.  
 — — Quellung 363.  
 — — rote 270, 272, 351.  
 — — — Bau 354.  
 — — — Senkungsgeschwindigkeit 356.  
 — — Senkungsgeschwindigkeit 345.  
 — — Wassergehalt 248.  
 — — weiße 324.  
 — -kohle, Adsorption von Giften durch 417.  
 — -salze 348, 355, 359, 388.  
 — -spuren, Nachweis von 39.  
 — -stillungsmittel 442.  
 — -strömung 69.  
 — -verluste 415.  
 — -viskosität 362.  
 — -zellen 362.  
 Blutungssaft 277, 278.  
 Bolus alba 417.  
 Borsten 408.  
 Bowmansche Kapsel 379.  
 Boylesches Gesetz 51.  
 Brenzkatechin 460.  
 Bromide 363.  
 Bromion als Aktivator von Pankreas-saft 214.  
 Bromsalze 437.  
 Bronchialdrüsen 377 u. ff.  
 Brot 198, 200.  
 — -bereitung 198.  
 Brownsche Bewegung 49 u. ff., 54, 55, 95, 307, 311.  
 Bruchbildung 319.  
 Buchweizenmehl 258.  
 Butter 159, 196, 398.  
 Calomelol 432.  
 Carboxylase 204.  
 Carraghen 155.  
 Caseosan 469.  
 Cellafilter 116.  
 Cerebrospinalflüssigkeit s. Liquor cere-brospinalis 405.  
 Chemische Anziehung, scheinbare 287.  
 — Bindung 450.  
 — Methode der Desinfektionsprüfung 455.  
 Chemotaxis 327, 328, 329.  
 Chemotherapie 469.  
 Chemotropismus 324.  
 Chinin 445.  
 — -derivate 470, 471.  
 Chinolinderivate 471.  
 Chitin 156, 158, 408.  
 Chloral 390.  
 Chlorion als Aktivator von Pankreassaft 214.  
 Chlorkalziumgaben, diuretische Wirkung hoher 474.  
 Chlornatrium s. Kochsalz.  
 Chloroform 390, 455.  
 Chlorophyll 312.  
 — -korn 354.  
 Chloroplast 312.  
 Chlorsilber 418.  
 — -kieselsäure 418.  
 Cholera 418.  
 Cholesterin 12, 100, 159, 211, 303, 346, 353, 354.  
 — Ausflockung 100.  
 Chondroitinschwefelsäure 393.  
 Chromatin 505.  
 — körnchen 313.  
 Chromatische Substanz 505.  
 Chromatophore 357.  
 Chromosomen 313.  
 Chromsäure als Fixierungsmittel 489.  
 Chronische Alkoholwirkung 450.  
 Chymosin 204.  
 Cobragift 220.  
 — -hämolysin 219, 220, 221.  
 — -neurotoxin 219.  
 Cold Cream 159, 484.  
 Collargol 84, 419, 420, 423.  
 Colpidium 293.  
 Coma diabeticum 347.  
 Cuprocollargol 423, 429.  
 Curare 414.

- Dampfbad 480.  
 Darm 368.  
 — Autointoxikationen des 418.  
 — enteritistischer 372.  
 — Wassergehalt 245.  
 — Wasserverteilung 246, 247.  
 — -fäulnisprodukte 388.  
 — -resorption 367 u. ff., 369, 372.  
 — — durch Saponine 414.  
 — -saft 379.  
 — -sekrete 379, 477.  
 — -sekretion s. Membrane 58.  
 — -wand 275.  
 Dehnung von Kautschuk 334.  
 Dehydratation 240.  
 Dehydrogenasen 204.  
 Demarkationsfläche 335.  
 Demarkationsstrom 335.  
 Denaturierung 161.  
 Denitrieren von Ultrafiltermembranen 114.  
 Dermatol 478.  
 Dermatologie 418.  
 Desinfektion 450 u. ff.  
 — Adsorption bei der 452.  
 — äußere 450.  
 — der Hände, Haut 452, 461, 465.  
 — mit kolloiden Metallen 450 u. ff.  
 — des Organismus 450.  
 Desinfektionsmittel 270, 411.  
 — Prüfung von 462.  
 — -prüfung, biologische Methode der 455.  
 — — chemische Methode der 455.  
 — -wirkung 460.  
 — — von Seifen 462.  
 Desinfizienz 456, 463.  
 — Konzentration des 411.  
 — Verteilung des 411.  
 — Wirkung des 456.  
 Deuteroalbumosen 188, 189.  
 Dextrin 68, 69, 152, 153.  
 Dextrinierung 199.  
 Diabetes 347.  
 — Wassergehalt des Bluts 245.  
 Diät, vegetarische 434.  
 Dialysator, einfacher 108.  
 — Fischblase als 108, 109.  
 — Schnell- 110, 111.  
 — Schüttel- 111.  
 — -Filter 103.  
 Dialyse 57, 60, 103 u. ff., 108 u. ff.  
 — kontinuierliche 111.  
 Diaphragmen, Ladung von 88 u. ff.  
 Diarrhöe, nervöse 371.  
 Diastase 204, 214.  
 Dichte zu färbender Stoffe 497.  
 Diffusion 53 u. ff., 103 u. ff., 213, 280, 284, 401.  
 — in Gallerten 56 u. ff., 103, 104, 105 u. ff.  
 — von Hydrosolen 58.  
 — von Kolloiden 58.  
 — in wäßriger Lösung 104.  
 — und Resorption 369.  
 Diffusionsapparat 104.  
 — -erscheinungen 280, 401.  
 — -gefäß 104.  
 — -geschwindigkeit 369.  
 — -hülsen 110.  
 — -koeffizient 44, 54, 104, 105, 166, 213.  
 — -röhrchen 106.  
 — -weg 56, 369.  
 Digitalin 445.  
 Digitalis 389, 475.  
 — -alkaloide 445.  
 — -präparate 475.  
 Diphtherieantitoxin 58, 221.  
 — -toxin 58, 127, 219, 220, 221, 225.  
 — — Diffusionskonstante 107.  
 — — Diffusionsvermögen 58.  
 Diplokokken 429.  
 Disperse 4, 34, 423.  
 — galvanische Ketten 423.  
 — Phase 4, 13, 16.  
 Dispersionsmethoden 3.  
 — -mittel 12, 13, 34.  
 — — Fette usw. als 12.  
 Dispersität und Trübung 140.  
 Dispersitätsgrad der Farbstoffe 503.  
 Disposition, Lehre von der 216.  
 Dissimilation 35, 274 u. ff., 279.  
 Diurese 383.  
 — Koffein- 414.  
 — Phloridzin- 414.  
 Diuretika 259, 471 u. ff., 472.  
 Diuretische Wirkung hoher Chlorkalziumgaben 474.  
 — — der Hormone 475.  
 — — des Koffeins 414.  
 Donnan-Gleichgewichte 62 u. ff., 124.  
 Doppelbrechung 85, 408.  
 — — von Hydrosolen 85.  
 — — von Stäbchen 85, 339.  
 — -färbung 500.  
 — — Romanowskische 505.  
 — -schicht, elektrische 90.

- Dosierung von Heilmitteln, Bedeutung der 468.  
 Dreifachfärbungen 500.  
 Druck, osmotischer 42 u. ff., 51, 122 u. ff., 262, 265, 284, 286, 349, 352.  
 — -festigkeit 298.  
 Drüsen 374 u. ff., 396.  
 Duodenum, pH im 379.  
 Durchflußgeschwindigkeit von Wasser durch Ultrafilter 121.  
 Durchlässigkeit, Änderung der Zell- bei der Erregung 336.  
 — Verminderung der — beim Altern 240.  
 Durchsicht 140.  
 Durchströmungsversuche an der isolierten Niere 387.  
 Durchtränkungsfärbung 499.  
 Durst 250.  
 — -kur 479.  
 — -stillung 480.  
 Dynade 40 u. ff., 48.  
 Dynamisches Gleichgewicht 357.  
 Dysenteriesäure 219.  
 — -toxin 219.  
**Edestin** 177.  
 Effekt, antagonistischer, zweiwertiger Kationen 477.  
 — antitoxischer, mehrwertiger Kationen 435.  
 Effektsynthese des Hämoglobins 443.  
 Ei, Entwicklung des 293.  
 Eichung der Ultrafilter 119 u. ff.  
 Eier, Entwicklung befruchteter — des Zahnkarpfens 440.  
 Eialbumin 79, 167.  
 — Diffusionskoeffizient 166.  
 — -schaum 37.  
 — -teigwaren 198.  
 Einzeller 411.  
 Eisen 482.  
 — aktive Form des 483.  
 — „geschütztes“ 359.  
 — im Hämoglobin 187.  
 — metallisches 444.  
 — -bakterien 285.  
 — -chlorid als Fixierungsmittel 490.  
 — -hydroxyd 417, 442.  
 — — als Antidot bei Arsenikvergiftungen 442.  
 — — -haltige Mineralwässer 441.  
 — -oxyhydrosol 441 u. ff.  
 — — negatives 419, 443, 444.  
 — -präparate 441.  
 Eisensalze 441 u. ff.  
 — -verbindungen 442.  
 — — kolloide 442.  
 — — komplexe 442.  
 — -zahl 99.  
 — -zucker 419, 443, 503.  
 Eisessigkollodium 109, 113 u. ff., 497, 498.  
 Eiter 257.  
 Eitriges Exsudat 257.  
 Eiweiß 2, 37, 161 u. ff.  
 — koaguliertes 72.  
 — neutrales 173.  
 — Säure- 171, 172, 173.  
 — Serum- 35.  
 — Ultrafiltration 116.  
 — -fällung, Ionenwirkung bei 340.  
 — -gehalt des Liquor 406.  
 — -hydratation 74.  
 — -ionisation 76, 365, 498.  
 — -koagulation 164, 324.  
 — -körper 149, 161 u. ff.  
 — — Adsorption 165, 166.  
 — — Diffusionskoeffizient 166.  
 — — Gerinnung 72, 94, 170, 171.  
 — — Hitzekoagulation 163, 170.  
 — -sole, Löslichkeit in 167.  
 Ekzem 410.  
 Elastin 185.  
 Elastische Fasern 185, 316, 506.  
 Elastizität 133, 240, 335.  
 — bei Gelen 70.  
 — bei Lösungen 69.  
 Elastizitätsverminderung des Bindegewebes 317.  
 Elastometer 132, 133, 136, 317.  
 Elektrargol 420.  
 Elektrische Eigenschaften der Kolloide 86 u. ff.  
 — Überführung 138, 139.  
 Elektroäquivalent 44.  
 Elektrodialyse 103, 117 u. ff., 164, 208.  
 — von Leim 181.  
 Elektrokinetisches Potential 90.  
 Elektrolyte 61, 168, 169, 260, 433 u. ff., 479.  
 — Einfluß auf Albumin 169 u. ff.  
 — in Mineralwässern 479.  
 Elektrolytkombination 434.  
 — -schwelle 95.  
 — -zusätze und Adsorption 29.  
 Elektromotorische Kraft, Membran als Sitz 62.  
 Elektro-Nierenfilter 119.  
 Elektroosmose 87.

- Elektropie 503.  
 Elektrotropie 101.  
 Elektro-Ultrafiltration 103, 117 u. ff.,  
   164, 178, 208.  
 — von Leim 181.  
 Elementarmolekel 154.  
 Elution 129, 208.  
 Emanation, Einwirkung von 483.  
 Embolie 343.  
 Embryonalentwicklung 294.  
 Emphysem 364.  
 Emulsin 204, 212, 213.  
 Emulsion 3, 16, 39, 159, 267, 312, 484.  
 — -filtration, Methode der 122.  
 Emulsionen, dreiphasige 3, 484.  
 Endothel 318.  
 Enteiweißung 165.  
 Enterokinase 206, 214.  
 Entfärben mikroskopischer Präparate  
   486.  
 Entkalken mikroskopischer Präparate  
   486.  
 Entmischung 11.  
 Entquellung 70 u. ff., 239, 240, 250, 255,  
   262, 294, 295, 368.  
 — beim Altern 79.  
 — der Blutkörperchen 363.  
 — von Gelatine 185.  
 — Hydrämie durch 391.  
 Entwässerung des Organismus 259.  
 Entwicklung 240, 279 u. ff.  
 — des Eies 293.  
 — befruchteter Eier des Zahnkarpfens  
   440.  
 — von Mikroorganismen 323.  
 — des Seeigeleies 434.  
 Entwicklungshemmung 453.  
 Entzündung 256, 328.  
 — lokale 466.  
 Entzündungsödeme 253.  
 Enzyme 204 u. ff., 208, 213, 241, 261,  
   278, 279.  
 — Diffusion der 213.  
 — Diffusionskoeffizient 213.  
 — elektrische Überführung und Ladung  
   209.  
 — Filtration der 213.  
 — Schüttelinaktivierung 213.  
 — spezifische Wirkung 212.  
 — Ultrafiltration 213.  
 Epidermis 409.  
 Epileptiker 395.  
 Erdalkalien 94, 174, 438, 439.  
 Erdboden 35.  
 Erepsin 204.  
 Erfrieren 243, 244.  
 Erkältungsgelose 334.  
 Ermüdung 333, 339, 341.  
 Ernährung 342.  
 Erregbarkeit 338, 404.  
 — der Muskeln 339.  
 — von Nerven 340, 404.  
 — Quellungs Zustand und 447.  
 Erregung 89, 335, 336, 404, 447.  
 — (Nerv) 335, 403.  
 — Bethésche Theorie der 403.  
 — Phosphorsäure bei der 339.  
 Erregungs Zustand vor der Narkose 449.  
 Erschöpfung 341.  
 Erstarrungspunkt 68, 183.  
 — -temperatur 133, 134.  
 Erwachsene 295.  
 — Wassergehalt 246.  
 Erythem 164.  
 Erythrodextrine 153.  
 Erythrozyten, Bau der 353.  
 Essigsäure als Fixierungsmittel 490.  
 Essigsäure Tonerde 441.  
 Eucarbon 418.  
 Eucerin 484.  
 Euglobuline 177, 256.  
 Euglobulinfraktion 223.  
 Euphorbiaceen 38.  
 Exkrete 374 u. ff., 375.  
 Exkretion 366.  
 Exsudat 373  
 — eitriges 257.  
 — Resorption 373.  
 — seröses 257.  
 Extrarenal 388, 391, 471, 472.  
 Fällung 58, 171.  
 — spezifische 228.  
 Fällungsreaktionen 95.  
 — -zonen 175.  
 Färbbarkeit von Geweben 57.  
 Färbeprozess, Theorie des 492.  
 Färben 492 u. ff.  
 — Technik des 501.  
 Färbung 129.  
 — Abhängigkeit der — von dem pH 496.  
 — adjektive 500.  
 — Doppel- 500, 505.  
 — Durchtränkungs- 499.  
 — Golgi- 501.  
 — Gramsche- 507.  
 — Niederschlags- 499.  
 — Romanowskische Doppel- 505.

- Färbung, Schnitt- 501.  
 — Stück- 501.  
 — substantive 500.  
 — vitale 501, 502.  
 Farbe von Hydrosolen 6, 84.  
 — von Submikronen 85.  
 Farbsalze, kolloide 45.  
 Farbstoff 36, 57, 273, 470, 500, 504.  
 — basischer 500, 502.  
 — Beizen- 505.  
 — Diffusion in Gallerte 57, 107.  
 — Dispersitätsgrad 503.  
 — Elektropie 101.  
 — saurer 500, 502.  
 — Speicherung 504.  
 Faser 285.  
 — anorganische 408.  
 — elastische 185, 316, 506.  
 — Grundsubstanz 316.  
 — kollagene 316, 317.  
 — organisierte 408.  
 — tierische 494.  
 — -diagramm 83.  
 — -gebilde 298.  
 — -stoffe 408 u. ff.  
 — — Delye-Scherrer, Diagramme von 73, 83.  
 — — Feinbau der 494.  
 — -struktur 408.  
 — -tonerde 285.  
 Fehlingsche Lösung 8, 396.  
 Feinbau der Faserstoffe 494.  
 — der Kolloide 80 u. ff.  
 Ferment, diastatisches 423.  
 Fermente, anorganische 207.  
 — Wirkung von Metallhydrosolen auf 423.  
 Fermentkolloid 206.  
 Ferrat 359.  
 Ferrioxyhydrosol 442.  
 Ferrisalze 442.  
 Ferrobikarbonat 483.  
 Ferroion, Beeinflussung der Atmung der Hefe durch — und Manganion 483.  
 Ferrosalze 442.  
 Ferrum oxydat. saccharatum 441.  
 — — — solubile 443.  
 Fett 12, 149, 158 u. ff., 196, 275.  
 — der Milch 397.  
 — Wassergehalt 245.  
 — Wasserverteilung 246.  
 — -emulsion 38, 276.  
 — -käse 197.  
 Fettkügelchen der Milch 397.  
 — -resorption 275 u. ff.  
 — -säuren, höhere 80.  
 Fibrille 331, 333, 337, 339, 341.  
 Fibrin 74, 77, 167, 179 u. ff., 249, 259, 342, 349, 395.  
 — gekochtes 72.  
 — Hitzekoagulation 180.  
 — -ferment 204.  
 — -gerinnung 37, 343.  
 — -quellung 74 u. ff., 77.  
 Fibrinogen 179, 248, 249, 256, 342.  
 Fieber 251.  
 Filtration 213.  
 Filtrierbares Virus 321.  
 Fischblasen für Dialyse 108, 109.  
 Fischschuppen 290.  
 Fixieren 486, 487 u. ff.  
 Fixierungsmittel 488.  
 — Chromsäure als 489.  
 — Osmiumsäure als 489.  
 — Pikrinsäure als 490.  
 — Pyrogallussäure als 491.  
 — Quecksilberchlorid als 490.  
 — Säuren als 489 u. ff.  
 — Salpetersäure als 489.  
 — Trichloressigsäure als 490.  
 Fleisch 190 u. ff.  
 — Braten und Kochen von 192.  
 — -konserven 192.  
 — -kost 259, 380.  
 — untersuchungsmethode 191.  
 Flimmerbewegung 339, 340.  
 Flimmerepithel 339, 340.  
 Flockungsreaktion 234.  
 Flohkrebs 435.  
 Flüssigkeitsinterferometer 142.  
 Fluorkalzium 425.  
 Foraminiferen 290.  
 Formaldehyd 455, 463, 491.  
 Formalin s. Formaldehyd.  
 Formbeständigkeit 67.  
 — -bildung 279 u. ff.  
 Formol s. Formaldehyd.  
 Fötalmortat 242.  
 Frauenmilch 195, 401, 402.  
 Frommannsche Linien 501.  
 Froschei 294.  
 — -muskel 338.  
 Fruchtsaft 204.  
 Früchte 242.  
 Frühjahrssaft 277.  
 Funktionelle Anpassung 315.



- Galle 374, 379.  
 Gallenfarbstoffurine 395.  
 Gallensteine 303.  
 Gallerte 2, 10, 105 u. ff., 302.  
 — Alterserscheinungen 79.  
 — Diffusion in 56 u. ff., 105 u. ff.  
 — Doppelbrechung 85.  
 — Struktur der 11.  
 Galvanische Ketten, disperse 423.  
 Gase 261.  
 Gastheorie, kinetische 52.  
 Gaswechsel 357 u. ff.  
 Gay-Lussacsches Gesetz 51.  
 Gefäßwand, Altersveränderung der 300.  
 Gefäßweite, Regulierung der 361.  
 Gefrieren 73, 243, 244.  
 Gefrierfleisch 192.  
 Gefrierpunkt 43.  
 Gehirn 296, 402, 405.  
 — Fixieren 488.  
 — Wassergehalt 245.  
 — Wasserverteilung 246, 247.  
 — -erweichung 403.  
 Gel 2, 6 u. ff., 58, 487.  
 — elastisches 487.  
 — Gefrieren und Wiederauftauen eines 73.  
 Gelatine 75, 106, 107, 114, 156, 162, 181 u. ff., 340, 416.  
 — Quellung 75, 185.  
 — als Ultrafilter 114.  
 — -injektion 362.  
 — -wirkung auf die Blutgerinnung 416.  
 Gelatinieren 314.  
 Gele, hydrophile 76.  
 — irresoluble 58, 487.  
 — resoluble 487.  
 Gelee 204.  
 Gelierkraft 204.  
 Gelose 334.  
 Gemüse 204, 475.  
 Genußmittel 190 u. ff.  
 Gerichtete Koagulation 9, 10, 180.  
 — Permeabilität 266, 273, 274, 317, 367, 371, 388.  
 — Wasserbewegung 273.  
 Gerinnung 163, 180.  
 Gerinnungstemperatur 133.  
 Germanin 468, 471.  
 Gewächse, osmotische, Tafel V.  
 Gewebe 259, 286, 315.  
 — Färbbarkeit 57.  
 — gefärbtes, Nachbluten 463.  
 — Neubildung von 292.  
 Gewebe, ödematöses 251.  
 — pathologisches 293.  
 — Quellbarkeit 251.  
 — Wasseraufnahme der 259.  
 — -quellung 252.  
 — -spannung 262.  
 — -züchtung 274.  
 Gewebselemente 504.  
 — kulturen 293.  
 Gewürze 203.  
 Gibbssches Theorem 25.  
 Gicht 168, 304, 434, 483.  
 Gift 218, 252, 412.  
 — Adsorption von — durch Blutkohle 417.  
 Glaskörper des Auges 254.  
 Glaukom 254.  
 Gleichgewicht, dynamisches 357.  
 — Verschiebung des chemischen 32.  
 — -zustand 28.  
 Gliadin 162, 186.  
 Globin 187, 222.  
 Globulin 2, 163, 167, 177 u. ff., 179, 224, 232, 233, 256, 340, 344, 346, 394.  
 Globuline, künstliche 179.  
 Globulinfraktion 223.  
 Glockenapparat 138.  
 Glomeruli 379, 384.  
 — -filtrat, Konzentration des 385.  
 — -membran 382.  
 Glomerulonephritis 389.  
 Glukose, Diffusionskoeffizient 166.  
 Glukoside 155.  
 Glutin 181 u. ff.  
 — Quellung 74.  
 Glykogen 152, 154, 504.  
 Gold, kolloides 2, 40, 406, 421.  
 — -sol 95, 406.  
 — — -reaktion von C. Lange 406.  
 — -verstärkung 41.  
 — -verstärkungsmethode, Bechhold-Villasche 320.  
 — -zahl 97, 98, 406.  
 Golgi-Färbung 291, 501.  
 Gonorrhöe, weibliche 416.  
 Grahambrot 475.  
 Gramnegative Bakterien 321, 459, 507.  
 Grampositive Bakterien 321, 459, 507.  
 Gramsche Färbung 31, 507.  
 Granula 318, 504.  
 Graue Substanz 403.  
 Greis, Wassergehalt 242.

- Grenzfläche 13 u. ff., 37, 314, 363.  
 — — zweier Flüssigkeiten 15.  
 — -flächenerscheinungen 12.  
 — — -spannung 124 u. ff.  
 — -schichten 314.  
 — — lebende 273.  
 — -zahlen 44.  
 Gruber-Widalsche Reaktion 228.  
 Grundkörper 48.  
 Grundsubstanz, Fasern 316.  
 Gruppenreaktion 222.  
 Guillains Benzoereaktion 407.  
 Gummi 152, 155, 156.  
 — arabicum 155.  
 — Kirsch- 155.  
 — tierisches 393.  
 Gummiguttsuspension 52.  
 Gymnastik 342.  
  
**Haare** 408.  
 Hämagglutinine 217.  
 Hämatin 222.  
 Hämin 187.  
 Hämoglobin 80, 187, 188, 222, 348, 354,  
 358, 359.  
 — säure 187.  
 Hämokonien 275, 346.  
 Hämolyse 231 ff., 339, 340, 353, 354.  
 Hämolysine 217, 218.  
 Hämolytische Sera 227.  
 Hämozyanin 188.  
 Händedesinfektion 452, 461, 465.  
 Härten 487 u. ff., 492.  
 Härtung 492.  
 Halbdurchlässig 42, 59, 266.  
 Halbdurchlässige Membran 286.  
 Halbspezifische Wirkungen 459.  
 Haptene 222.  
 Harn 375, 392 u. ff.  
 — Bestandteile, undialysierbare 395.  
 — Kolloide im 393.  
 — von Nierenkranken 390.  
 — normaler 392 u. ff.  
 — pathologischer 394 u. ff.  
 — saurer 387.  
 — Stalagmometrie des 393.  
 — oberflächenaktive Stoffe des 392, 393.  
 — Viskositätsmessungen an 393.  
 — -kanälchen 387.  
 — — Konzentrationsarbeit der oberen  
 390.  
 — -reaktion, saure 388.  
 — -säure 427.  
 — -sekretion 379 u. ff., 380, 381, 382.  
  
 Harnsekretion, Pathologie der 388 u. ff.  
 — -steine 302, 303, 394, 396.  
 — -stoff 56, 77, 363, 384, 474.  
 Hatscheksche Formel 399.  
 Haut 239, 258, 259, 314, 374.  
 — lebende 273.  
 — normale 409.  
 — Wassergehalt 246, 247.  
 — -bildung beim Kochen von Milch 401.  
 — -desinfektion 452, 461.  
 — -resorption 374.  
 Haversche Kanäle 290.  
 Heberverfahren (Adsorptionsanalyse) 129.  
 Hefe 199, 201, 319.  
 — Adsorption von 320.  
 — Beeinflussung der Atmung von —  
 durch Ferro- und Manganion 483.  
 — -preßsaft 212, 214.  
 — -zellen 324.  
 Heilkräfte, Unterstützung der 468.  
 Helenenquelle, Wildunger 482.  
 Heliotropismus 324.  
 Hemmungskörper 211.  
 — -zonen 97.  
 Henlesche Schleifen 380, 381.  
 Henrysche Verteilung 71, 270, 450.  
 d'Hérellescher Bakteriophage 321, 322.  
 — — Korpuskeln aus 320.  
 Herz 349.  
 — Wassergehalt 245, 246.  
 — -aktion 260.  
 — -tätigkeit, Insuffizienz 252.  
 Heßsche Formel 362.  
 Heteroalbumosen 39, 189.  
 Heterolysine 355.  
 Hexenring 291.  
 Hirnödem 254.  
 — -schwellung 254.  
 Histone 177, 180.  
 Hitzeerinnung 133, 163, 164, 170, 311.  
 Hochdruck-Ultrafiltration 115.  
 Höhlen, seröse 373.  
 Hofmeistersche Reihen 350, 384.  
 Holz, Entstehung 276.  
 — -bildung 276, 277.  
 — -zellen 242.  
 Homogen 5.  
 Homogenisiermaschine 3.  
 Homogenisierte Milch 397.  
 Hopfenharze 201.  
 Hormone, diuretische Wirkungen der 475.  
 Horn 185, 409.  
 — -haut 410.  
 Hühnerblut 258.

- Hüllen der Milchkügelchen 398.  
 Huhn (Embryo), Wassergehalt 295.  
 Hund, Wassergehalt 295.  
 Hunger 393.  
 Hyaloplasma 310.  
 Hydrämie durch Entquellung 391.  
 Hydratation 67.  
 — von Eiweiß 173.  
 Hydrogel 12.  
 Hydrolyse 56.  
 Hydrophil 7, 67, 176, 228.  
 Hydrophob 7, 67, 176, 228.  
 Hydrosole 12, 58, 176, 407, 421.  
 — Ausflockung durch 98.  
 — Diffusion von 58.  
 Hydrotropie 5.  
 Hygroskopische Bewegungen 317.  
 Hypophyse 250, 414.  
 Hyrgol 432.
- Ileum, pH im 379.  
 Imbibitionswasser 249.  
 Immersions-Ultramikroskop 144.  
 Immunhämolyse 355.  
 Immunität 215.  
 Immunitätsforschung 213.  
 — -reaktionen 95, 215ff.  
 Immunkörper 215, 217, 218, 231.  
 — -serum 216, 217, 218.  
 Individualgruppe 40, 48, 154, 162.  
 Individuen, alte 270.  
 Infektionskrankheiten, Therapie der  
 465 u. ff.  
 Inhalation 481.  
 Insuffizienz der Herztätigkeit 252.  
 Integument 408 u. ff.  
 Interferometer 142.  
 Intermizellar 72, 73, 409.  
 Intermolekular 72, 409.  
 Interzellulär 315, 372.  
 Intramuskulär 466.  
 Intraperitoneale Einverleibung 467.  
 Intravenös 467.  
 Intrazellulär 372.  
 Inulin 80, 151, 154, 236.  
 Invertase 204, 206, 210, 211.  
 Invertin 204, 213.  
 Ion 40 u. ff., 86.  
 — -Mizelle 45, 86.  
 Ionen, Antagonismus gleichgeladener 100.  
 — Eiweiß- 173.  
 — Kalzium-, Wirkung von 435.  
 — Kombination verschiedener 482.  
 — -durchlässigkeit von Membranen 61.
- Ionisation 67, 173, 363.  
 — von Eiweiß 76, 173, 365.  
 — des Plasmaeiweißes 363.  
 Iridiumchlorid 490.  
 Irresoluble Gele 28, 58, 487.  
 Irreversibel 229, 412, 439, 453.  
 Isocholesterin 159.  
 Isoelektrische Zone 86.  
 Isoelektrischer Punkt 165, 219, 352.  
 Isoosmotische Lösungen 355.  
 Isolation 486 u. ff.  
 Isotonische Lösungen 355.  
 Isotrope Schicht 339.  
 — Substanz 341.
- Jahresringe 290.  
 Jejunum, pH im 379.  
 Jerichorose 243.  
 Jodide 363.  
 Jodkalium 437. \*  
 — -präparate 437.  
 — -silber 432.  
 — -stärke 153.  
 — -verbindungen 437.
- K**achexie 252.  
 Kälberblut 258.  
 Kälte 225.  
 — -fällung von Eiweiß 164.  
 — -hämoglobinurie 355.  
 Käse 196.  
 Kaffee 203.  
 Kalisalze 35, 250, 260, 434.  
 Kaliumbichromat als Fixierungsmittel  
 490.  
 — -gehalt des Muskels 334.  
 — -nitrat, Durchlässigkeit der Zellgrenz-  
 schicht für 270.  
 — -salze, Wasseraufnahme durch 259.  
 Kalk in der Milch 400.  
 — -mangel 438.  
 — -verätzung 410.  
 Kaltblüter 374.  
 Kalziumionen, Wirkung von 435.  
 — -saccharat 196.  
 — -salze 214, 259, 298, 338, 404, 438, 439.  
 Kambialsaft 127, 277, 278.  
 Kaninchen, Wasserverteilung beim 248.  
 Kantharidinnephritis 390.  
 Kaolin 207, 417, 425.  
 Kapillaraktiv 26.  
 Kapillarerscheinungen 12, 280.  
 — -manometer 126.  
 — -phänomen 286.

- Kapillarwände 506.  
 Kapselbakterien 228.  
 Karbolfuchsin 31.  
 Karbolsäure 460.  
 Kardioidkondensator 144, 145.  
 Kardioid-Ultramikroskop, Beleuchtung  
 des 144, 145.  
 — Quarzkammer zum 145.  
 Karies 377.  
 Karlsbader Wasser 483.  
 Kartoffelstärke 199.  
 Karzinom 293.  
 Kasein 167, 185, 186, 211, 400.  
 — der Milch 399.  
 — -lösungen 469.  
 Katalase 204, 208.  
 Katalysator 33, 205.  
 Katalyse, Heilwirkung kolloider Metalle  
 durch 429.  
 Kataphorese 86 u. ff.  
 Katgut 341.  
 Kationen 88, 94.  
 — Einfluß auf Quellung 75.  
 — gleichwertige 436.  
 — — Antagonismus 94.  
 — mehrwertige 435.  
 — mehrwertige, antitoxischer Einfluß  
 435.  
 — zweiwertige, antagonistischer Effekt  
 . 477.  
 — -narkose 448, 449.  
 Katze, Wasserverteilung bei der 248.  
 Kaulquappe 294.  
 Keime, adsorptive Wirkung der 463.  
 Keratin 185, 506.  
 Kern 306, 313.  
 — -membran 313.  
 — -stoffe 180.  
 Ketten, disperse galvanische 423.  
 Kieselgur 417.  
 Kieselsäure 73, 417.  
 — und Albumin 177.  
 — kolloide 229, 482.  
 Kind, Wassergehalt 246.  
 Kindermehle 198.  
 Kirschgummi 155.  
 Kittsubstanz, amorphe 408.  
 Kleber 197.  
 Knochen 298, 299, 301.  
 — -krankheiten 301 u. ff.  
 — -schwund 301.  
 — -skelett, Wassergehalt 245.  
 — — Wasserverteilung 246.  
 Knorpelgewebe 298, 299.  
 Koagulation 94, 163, 169.  
 — fraktionierte 92.  
 — gerichtete 9, 10, 180.  
 — Hitze- 163, 164, 170, 311.  
 — des Protoplasmas 310.  
 — rasche 96.  
 Koagulationspunkt 134, 169.  
 Koagulationstemperatur 161.  
 — — des Plasmas 311.  
 Kochbrunnen, Wiesbadener 482.  
 Kochsalz 460.  
 — Speicherungsorgan für 409.  
 — -haltiges Mineralwasser 480.  
 — -lösung, giftig 434.  
 — — „physiologische“ 436.  
 — -reiche Kost 259.  
 — -speicherung 259.  
 Koenzym 214.  
 Körperliche Anstrengung 393.  
 Koferment 214.  
 Koffein 171, 203, 350, 389, 415, 475.  
 — diuretische Wirkung des 414.  
 Kohäsion von Gelatine 72.  
 Kohle als Antidot gegen Vergiftungen 416.  
 Kohlenhydrate 148, 149, 151 u. ff., 393.  
 Kohlensäure 261, 348, 473.  
 — -gehalt des Wassers 479.  
 Kohlenstoff, kolloider 417.  
 Kokain 445.  
 Kollagen 162, 181, 183, 298.  
 Kollagene Fasern 316, 317.  
 Kollargol 84, 419, 420, 423.  
 Kolloidum 109, 113.  
 — -säcke 109, 113.  
 Kolloide, anorganische 3, 4, 420 u. ff.  
 — als Antidot 417.  
 — Ausflockungserscheinungen 227.  
 — Bewegung der 265.  
 — Farbsalze als 45.  
 — im Harn 393.  
 — Kieselsäure 229, 482.  
 — kristallisierte 80 u. ff.  
 — Lebenskurve der 77.  
 — Lösungen 439.  
 — Metalle 419 u. ff., 468, 502.  
 — — Heilwirkung 421 u. ff.  
 — — Wirkung, auf Bakterien 421.  
 — — — auf Schimmelpilze 421.  
 — optische Eigenschaften der 83.  
 — des Pflanzenprotoplasmas 310.  
 — Schutz- 5, 39, 40, 86, 97, 98, 469.  
 — — Wollfett als 420.  
 — Wirkung auf den Organismus 415.  
 u. ff.

- Kolloide, Zell- 447.  
 Kolloidelektrolyt 45, 46, 63 u. ff., 86.  
 — -flockungsmethode 406.  
 — -forschung, Methoden der 102 u. ff.  
 — -mühle 3.  
 — -reaktion des Liquor 407.  
 — stabilität 347, 357.  
 — — des Serums 346.  
 — -theorie der Muskelregbarkeit 338.  
 Kolloider Kohlenstoff 417.  
 — Schwefel 432.  
 — Zustand, Bedeutung für den Organismus 238 u. ff.  
 Kolloides Gold 2, 40, 406, 421.  
 — Kupfer 421.  
 — Nickel 421.  
 — Palladium 421.  
 — Platin 2, 421.  
 — Quecksilber 421.  
 — Silber 2, 419, 421 u. ff.  
 — System, der Organismus als 238 u. ff.  
 Kolorimeter als Trübungsmesser 140.  
 — Koberches 140.  
 Kompensationsmethode, osmotische 123, 400.  
 Komplement 179, 211, 217, 218, 232.  
 — hämolytisches 213.  
 — -ablenkung 227, 231.  
 — -bindung 231 u. ff.  
 Konchiolin 185.  
 Kondensationsmethoden 3.  
 Kondensor 145.  
 Kongorot 32, 45.  
 — -rubin 344.  
 — — -zahl 98.  
 — -säure 496.  
 Konkrement 302 u. ff.  
 Konservierungsmittel 411, 450.  
 Kontraktion 335, 339.  
 — der anisotropen Muskelstäbchen 341.  
 Konstruktation, kritische 446.  
 Konzentrationsarbeit der oberen Harnkanälchen 390.  
 — — durch Quellung 386.  
 Kornea 410.  
 Kozymase 214.  
 Kreislauf 342 u. ff., 361 u. ff.  
 — -organe 349.  
 — -störung 252, 342 u. ff., 365.  
 Kresol 452, 460.  
 — -seifenlösung 460.  
 Kriechspur 326.  
 Kristallbildung 6.  
 Kristalle 17.  
 Kristallisationsvermögen von Kolloiden 79.  
 Kristalloide 1, 40, 56, 120, 265, 368 u. ff.  
 — Bewegung der 265.  
 Kritisches Potential 100.  
 Kuhmilch 195, 401, 402.  
 Kunstrahm 196.  
 — -seide 157.  
 Kupfer, kolloides 421.  
 — -acetat als Fixierungsmittel 490.  
 — -chlorid — — 490.  
 — -salze — — 490.  
 v. Kupffersche Sternzellen 276.  
 Lab 204, 208, 210, 212, 213, 220, 423.  
 Lähmung der Zilienbewegung 340.  
 Ladung von Kolloiden, elektrische 86 u. ff., 138, 139.  
 — von Membranen 87 u. ff.  
 — — Protoplasma 311.  
 Ladungsstoffe 101.  
 Landpflanzen 285.  
 Lanolin 159, 484.  
 Lanthan 338.  
 Laugen, Ätzwirkung der 433.  
 Lebende Grenzschichten 273.  
 — Häute 273.  
 — Membran 266.  
 Lebensdauer des Flohkrebsses 435.  
 — -kurve der Kolloide 77.  
 Leber 239, 252.  
 — Fixieren 488.  
 — Quellungsbreite 247.  
 — Wassergehalt 245, 246.  
 — Wasserverteilung 246.  
 — -erkrankungen 344.  
 Lederhaut 409.  
 Legumin 185.  
 Leim 181.  
 — -lösung gegen Alaun(vergiftung) 417.  
 Leistung der Zelle, vitale 376.  
 Leitfähigkeit 44.  
 Leukozyten 216, 257, 325, 327, 329, 330, 357, 363, 485.  
 Lezithin 12, 17, 158 u. ff., 226, 232, 340, 353, 354.  
 — Ausflockung 100, 160.  
 — freies und gebundenes in Eierteigwaren 198.  
 Lichenin 158.  
 Licht 164, 272, 290, 311.  
 — Permeabilitätsänderung durch 273.  
 — -adsorption 6.  
 — -katalytische Wirkungen 483.

- Lichtreaktionen 85.  
 — -wirkung auf Eiweiß 164.  
 — — — die Membrandurchlässigkeit 273.  
 Liesegangsche Ringe 273, 288, 290, 291.  
 Lignin 276.  
 Linimente 159, 484.  
 Lipase 204, 205, 212, 213, 214, 275, 423.  
 Lipoide 158 u. ff., 233, 310, 353, 354, 505.  
 Lipoidmembran 266.  
 — -theorie 266.  
 Liquor ferri albuminati 441.  
 Liquor ferri oxyd. dialys. 441.  
 Liquor-Reaktion 406, 407.  
 Lobensteiner Wasser 483.  
 Löfflerblau 31.  
 Löslichkeit 5.  
 — auswählende 66.  
 Lösung 4, 5, 7, 19, 20, 26, 35, 127, 436, 489.  
 — Adlersche 75, 436.  
 — isoosmotische 355.  
 — isotonische 355.  
 — Ringersche 75, 247, 345, 435, 436.  
 — übersättigte 5.  
 Loschmidtsche Zahl 47, 52.  
 Luesreaktion 232 u. ff.  
 Luetische Erkrankung 406.  
 Luftdurchblasmethode, Eichung der Ultrafilter nach der 120 u. ff.  
 Luftembolie 343.  
 Lumbalpunktion 406.  
 Lunge 258.  
 — Wassergehalt 245, 246, 247.  
 Lungenblähung 364.  
 Lymphe 351.  
 Lyotrop 88, 93, 383.  
 Lyotrope Reihen 88, 271, 323, 338, 355, 404, 472.  
 Lysalbinsäure 98.  
 Lysargin 419, 420.  
 Lysine 217, 218.  
  
**Magenresorption** 373.  
 — -säure 378.  
 — -saft 374, 378.  
 — -sekretion 374, 378.  
 — — s. Membrane 58.  
 Magermilch 196.  
 — — -käse 197.  
 Magisterium Bismuti 417.  
 Magnesium 170, 437, 439.  
 — -narkose 414.  
 — -salze 259, 446.  
 — -sulfat 477.  
  
 Makkaroni 198.  
 Maltase 204.  
 Maltose 204.  
 Manganion, Beeinflussung der Atmung von Hefe durch 483.  
 Mann, Wassergehalt 246.  
 Margarine 196.  
 Markscheide 402.  
 Marmelade 204.  
 Mastixemulsion 407.  
 Maus, Wassergehalt 295.  
 Mazeration 486 u. ff.  
 Meerwasser 374.  
 Mehl 197.  
 — -präparate 198.  
 — -waren 197.  
 Meiostagminreaktion 125, 235 ff., 237, 344.  
 Membrane 58 u. ff., 263, 265 u. ff., 274, 284, 286, 506.  
 — Einfluß von Elektrolyten auf 61.  
 — halbdurchlässige 59, 66, 286.  
 — hydrolyse 62.  
 — lebende 266.  
 — semipermeable 59.  
 — Stoffaustausch, Beeinflussung des 265 u. ff.  
 — verkorkte 242.  
 Membrandurchlässigkeit, Lichtwirkung auf die 273.  
 — -filter 116.  
 — -hydrolyse 62 u. ff.  
 — -stoffaustausch, Beeinflussung durch 265.  
 Membranometer 133.  
 Mensch 294, 295.  
 — der durstende 243.  
 — Wassergehalt 242.  
 Menstruierende 347.  
 Meristemgewebe 292.  
 Metachromasie 496.  
 Metalle, kolloide 419 u. ff., 468, 502.  
 — — Herstellung 2.  
 — — Wirkung 421, 429.  
 Metallsalze, Giftigkeit 401.  
 Methämoglobin 80, 187, 188.  
 Meyer-Overtonsche Theorie 446.  
 Mikromanipulator 312.  
 Mikroorganismen 318, 421 u. ff., 450.  
 — Entwicklung von 323.  
 — subvisible 322.  
 — Wirkung kolloider Metalle auf 421 u. ff.  
 Mikroskopische Technik 485 u. ff.



- Nervenerregung 403 u. ff.  
 — -fasern 402.  
 — -substanz, Wassergehalt 245.  
 — — Wasserverteilung 246.  
 — -zelle 402.  
 Neubildung von Gewebe 292.  
 Neugeborene 242, 295.  
 Neurobiotaxis 287.  
 Neurotoxin 220.  
 Neutralpunkt 49.  
 Neutralsalze 293.  
 — Einfluß auf Quellung 75.  
 — Fällung durch 93.  
 — und Blutkörperchen 355.  
 — Wirkungen der 92, 172.  
 Nichtdialysierende Stoffe im normalen Harn 392.  
 Nichtelektrolyte, Einfluß auf Albumin 184.  
 — — Quellung 76, 124, 191 u. ff.  
 Nichtlösender Raum 168, 350.  
 Nickel, kolloides 421.  
 Niederschlagsfärbung 499.  
 Niederschlagsmembranen 280, 286.  
 Niere 239, 254, 258, 379 u. ff., 382.  
 — Ausscheidung durch die 480.  
 — Durchströmungsversuche an der isolierten 387.  
 — Sauerstoffversorgung der 383, 389.  
 — Wassergehalt 245.  
 — Wasserverteilung 246, 247.  
 Nierenfähiges Wasser 382.  
 Nierenfilter 115.  
 — — Elektro- 119.  
 — — -membran 384.  
 — -griß 396.  
 — -kranke, Harn 390.  
 Nitrozellulose 494.  
 Normosal 75, 345, 436.  
 Novokain 445.  
 Nudeln 198.  
 Nukleine 180, 393.  
 Nukleinsäure 393.  
 Nukleoalbumine 185.  
 — -histon 180.  
 — -proteide 180, 505.  
  
**Oberfläche** 21, 25.  
 Oberfläche fester Körper 19.  
 Oberflächenaktiv 26.  
 Oberflächenaktive Stoffe des Harns 392, 393.  
 Oberflächendruck 261.  
 — -energie 239.  
 — -entwicklung 239.  
 — -erscheinungen 12 u. ff., 213.  
 — -haut 18, 19, 35 u. ff., 72, 132.  
 — -spannung 14 u. ff., 124 u. ff., 314, 344.  
 — — dynamische 124, 462.  
 — — — Methoden zur Messung der 124.  
 — — — statische 124.  
 Obstipantia 478.  
 Obstipation 475.  
 Ochsenblut 258.  
 Ödem 251 u. ff., 259, 365, 383.  
 — Stauungs- 253.  
 — Toten- 252.  
 — -flüssigkeit 252, 254.  
 Ödematöses Gewebe 251.  
 Öle 158 u. ff.  
 Oligodynamische Wirkung 422.  
 Oponine 216, 218, 223, 330.  
 Optische Eigenschaften der Kolloide 83 u. ff.  
 — Methoden 140.  
 Organe, Wassergehalt der inneren 246.  
 — Wasserverteilung in den inneren 246.  
 Organismen, Bewegung der 324, 330 u. ff.  
 — — der höheren 330 u. ff.  
 — — der niederen 324 u. ff.  
 Organismus, alternder 241.  
 — als kolloides System 238 u. ff.  
 — Sauerstoffbedürfnis 413.  
 — Stickstoffumsatz im 426, 427.  
 — Wasserverteilung im 242 u. ff., 244, 246.  
 — Wirkung der Kolloide auf den 415.  
 Organogel 12.  
 Organosol 12, 420.  
 Osmiumsäure als Fixierungsmittel 489.  
 Osmometer 123.  
 Osmose, negative 61.  
 Osmotische Gewächse, Tafel V.  
 — Kompensationsmethode 123, 400.  
 — Kräfte 368.  
 — Methode 43, 333.  
 Osmotischer Druck 43, 47, 122, 123, 257, 262, 265, 288, 349.  
 — künstlicher Tang, Tafel V.  
 — Überdruck 265.  
 Ossifikationsprozesse 298.  
 Osteomalacie 301.  
 Osteoporose 301.  
 Otolithen 290.



- Ovalbumin s. Eialbumin.  
 Overtonsche Theorie 265, 269.  
 Ovomukoid 166.  
 Ovothrombin 310.  
 Oxydase 204.  
 Oxydo-Reduktasen 204.  
 Oxyhämoglobin 79.  
 — -lösung 358.
- Palladium**, kolloides 421.  
 — -chlorür 490.  
 — -elektrosol 212.  
 Panaschiert 290.  
 Pankreaslipase 211, 278, 423.  
 Pankreassaft 212, 379.  
 Pankreassteapsin 423.  
 Pankreatin 205, 423.  
 Panspermielehre 238.  
 Papain 205.  
 Papayotin 208.  
 Papel 410.  
 Paraglobuline 177.  
 Paranuklein 189.  
 Parenteral 216.  
 Parenterale Adsorptionstherapie 418, 435, 467.  
 — Resorption 367, 373 u. ff., 374.  
 Parthenogenese der Seeigelleier 272, 296.  
 Pathologie der Harnsekretion 388.  
 Pathologische Gewebe 293.  
 Pektin 204.  
 Pepsin 205, 208, 209, 210, 213, 375, 423.  
 — -lab 211.  
 Peptisation 96.  
 Peptone 36, 188, 189.  
 Pergamentschläuche für Dialyse 108.  
 Peristaltik, Verstärkung der 476.  
 Perkulator 112.  
 Permeabilität 268, 336.  
 — gerichtete 266, 273, 274, 317, 367, 371, 388.  
 Perspiration, insensible 410.  
 Pfeffer 203.  
 Pferd 248.  
 Pflanze 258, 260, 261.  
 — Wasserbewegung der 263ff.  
 — Wasserhaushalt der 264.  
 Pflanzendiastase 210.  
 — -kasein 187.  
 — -kost 380.  
 — -protoplasma, Kolloide des 310.  
 — -schleim 152.
- Pflanzenspitzen, wachsende 297.  
 — -teile 242.  
 — -wachstum 296.  
 pH 49.  
 — Abhängigkeit der Färbung von dem 496.  
 Phagozyten 216, 270, 318, 327.  
 Phagozytose 216, 218, 327, 329, 330, 426, 466, 468.  
 Pharmakologie 411 u. ff.  
 Phase 4, 13, 21, 286.  
 — disperse 4, 13, 16.  
 Phasengrenzkraft 90, 91.  
 Phenol 388, 452, 463.  
 Phloridzindiurese 414.  
 Phosphatase 205.  
 Phosphate 348.  
 Phosphatide 267.  
 Phosphor 432 u. ff.  
 — säure bei der Erregung 339.  
 Photodromie 85.  
 Photometer als Trübungsmesser 140.  
 „Physiologische“ Kochsalzlösung 436.  
 — Quellungseinstellung 254.  
 Pikrinsäure als Fixierungsmittel 490.  
 Pilocarpin 414, 445.  
 Piperazin 203.  
 Piperidin 203.  
 Plasma 311, 342, 363.  
 — Koagulationstemperatur des 311.  
 — -eiweiß, Ionisation des 363.  
 — -grenzschicht 267, 269, 271, 313, 314, 339.  
 — — Tod der 273.  
 — -haut 271, 313.  
 — — unsichtbare 306.  
 Plasmolyse 268.  
 Plasteine 189.  
 Platin, kolloides 2, 421.  
 Platinchlorid 490.  
 Platinsol 211, 212.  
 Pluteus 294.  
 Pneumonie 430, 431.  
 Pökelfleisch 193.  
 Pökeln 192.  
 Poiseuillesches Gesetz 121, 362.  
 Polar 211.  
 Polarisationsbilder 405.  
 Polyonen 8.  
 Polyurie 388.  
 Porengröße 16.  
 Potential, elektrokinetisches 90.  
 — kritisches 100, 230.  
 — Nernstsches 91.

- Präzipitable Substanz 228.  
 Präzipitation 216, 224.  
 Präzipitine 58, 217, 218, 227.  
 Präzipitinreaktion 58, 216.  
 Primärteilchen 8.  
 Proenzym 214.  
 Proferment 214.  
 Protalbinsäure 98.  
 Protalbumosen 189.  
 Protamine 180.  
 Protargol 419.  
 Proteine 161 u. ff.  
 Proteinkörpertherapie 469.  
 Protonen 8.  
 Protoplasma 241, 242, 296, 306, 307 u. ff.,  
 312, 505.  
 — Koagulation des 310.  
 — Ladung, elektrische des 311.  
 — lebendes 308.  
 — Oxydation des 241.  
 — Tod des 311.  
 — Viskosität des 308.  
 — Zusammensetzung, chemische des  
 312.  
 — -gift 251.  
 Providoform 459.  
 Prüfung von Desinfektionsmitteln 462.  
 Pseudoglobuline 177, 256.  
 Pseudoglobulinfraktion 223.  
 Pseudopodien 325, 327.  
 Ptyalin 205, 213, 375.  
 Pulsationen des Blutdrucks 351, 381.  
 Punktlichtlampe 144.  
 Purgantia 472, 475 u. ff.  
 Pyämie 430.  
 Pyrmonter Wasser 483.  
 Pyrogallussäure als Fixierungsmittel  
 491.  
 Pyrosole 12.
- Q**uaddel 410.  
 Quarzkammer 145.  
 Quecksilber 422, 432.  
 — kolloides 421.  
 — -azetat 457.  
 — -chlorid als Fixierungsmittel 490.  
 — -chlorürhydrosol 432.  
 — -zyanid 457.  
 Quellbarkeit 190, 249, 251, 479.  
 Quellung 68, 70, 134 u. ff., 185, 239, 245,  
 249, 250, 262, 295, 368.  
 — der Blutkörperchen 363.  
 — Konzentrationsarbeit durch 386.
- Quellungsantagonismus 274.  
 — -breite 245, 247, 249, 259.  
 — — des Blutes 247, 383.  
 — — Darm 247.  
 — — Gehirn 247.  
 — — Haut 247.  
 — — Leber 247.  
 — — Lunge 247.  
 — — Muskeln 247.  
 — — Niere 247.  
 — — Uterus 247.  
 — -druck 43, 71, 135, 136.  
 — — Serum 349.  
 — — — -proteine 349.  
 — -einfluß von Elektrolyten 74  
 — -einstellung, physiologische 254.  
 — -fähigkeit für Zellulose 409.  
 — -Ödem 253.  
 — -theorie des Muskels 339 u. ff.  
 — -verhältnis 245.  
 — -wasser 71, 249.  
 — -zustand 149, 338, 403 u. ff., 447,  
 479.  
 — — der Achsenzylinder 405.  
 — — und Erregbarkeit 447.  
 Quotienten, stalagmometrische 393,  
 395.
- R**achitis 298, 301.  
 Radioaktivität 483.  
 Radiumemanation 305.  
 Radiumstrahlen 164.  
 Räuchern 193.  
 Rahm = Sahne 195, 196, 398.  
 Raum, nichtlösender 168, 350.  
 Reaktion des Harns, saure 388.  
 — topochemische 287.  
 Reaktionsgeschwindigkeit 241.  
 Redoxasen 204.  
 Regeneration 296.  
 Regulierung der Gefäßweite 361.  
 Regulin 416.  
 Reibung, innere 67, 130 u. ff., 170, 173,  
 178, 186, 349.  
 Reifung von Käse 197.  
 Reihen, lyotrope 271, 355.  
 — unregelmäßige 97, 100, 137, 229.  
 Reiz 324, 335.  
 Renal 388, 391.  
 Renale Wirkung 471.  
 Reservezellulose 158.  
 Resoluble Gele 487.  
 Resorbierbarkeit für Salze 369.

- Resorption 239, 366 u. ff., 475.  
 — von Exsudaten 373.  
 — Magen- 373.  
 — parenterale 367, 373 u. ff., 374.  
 Resorptionsgeschwindigkeit 369.  
 Retikulargewebe 318.  
 Retikuloendothel 318, 374, 466, 467, 469.  
 Reversibel 21, 35, 309, 412, 413, 453.  
 Rezeptor 413.  
 Rhodan 439.  
 Rhythmen, äußere 290.  
 — innere 290.  
 Rhythmische Strukturen 289.  
 Rinde 199.  
 Ringersche Lösung 75, 247, 345, 435, 436.  
 Rizin 228.  
 Röhrenknochen 300.  
 Röhrensystem, Veränderung desselben 365.  
 Röntgendiagramm 80 u. ff., 408.  
 — von Gelatine 181.  
 — -strahlen, Wirkung auf Eiweiß 95, 164.  
 Romanowskische Doppelfärbung 505.  
 Rost 285.  
 Rückenmark 406.  
 — Wasserverteilung 246.  
 Ruhe 341.  
 Ruhestrom 335, 338, 340.  
 Ruhlandsche Ultrafiltertheorie 269.
- S**  
 Saccharase 205, 211.  
 Saccharokolloide 151.  
 Saccharose 195, 206.  
 — Nachweis von 203.  
 Sachs-Georgi-Reaktion 234.  
 Säure als Ätzmittel 433.  
 — als Fixierungsmittel 489 u. ff.  
 — Vergiftung durch 416.  
 — -albumin 151, 171.  
 — -anhäufung, anormale 389.  
 — -eiweiß 171, 172, 173.  
 — -intoxikationen 364.  
 — zur Mazeration 486 u. ff.  
 — -theorie des Ödems 252.  
 Sahne = Rahm 159, 195.  
 Salben 39, 159, 484.  
 — verband 342.  
 Salpetersäure als Fixierungsmittel 489.  
 Salvarsan 433, 470, 471.  
 — -präparate 468.
- Salze 451, 490.  
 — ätzende, Vergiftungen durch 416.  
 — anorganische 149.  
 — gallensaure 214.  
 — hydratisierte 56.  
 — kolloide Farb- 46.  
 — Resorbierbarkeit für 369.  
 — Schwermetall- 175.  
 Salzfreies Wasser 479.  
 Salzkombinationen 437.  
 — -reihen, lyotrope 323.  
 — -verteilung 258 u. ff., 360.  
 Samen 242.  
 Saponin 37, 161, 208, 267, 339, 414, 445.  
 — Darmresorption durch 414.  
 Sarkoleum 331.  
 Sarkom 293.  
 Sarkoplasma 331, 337, 339, 341.  
 Sauerbraten 192.  
 Sauermilchkäse 197.  
 Sauerstoffmangel 252.  
 — -sättigung 358.  
 — -spannung 358.  
 — -versorgung der Niere 383, 389.  
 — — des Organismus 359.  
 Sauerteig 198, 199, 200.  
 Saure Farbstoffe 500, 502.  
 Schaf 248.  
 — Wassergehalt 295.  
 — -blut 258.  
 Schalen 298.  
 Schaum 35 u. ff., 201.  
 — -ausschüttelung 38, 133.  
 — -bildung 395.  
 — -haltigkeit (Bier) 201, 203.  
 Scheidewände 264.  
 Scheinbare chemische Anziehung 287.  
 Schicht, anisotrope 339.  
 — isotrope 339.  
 Schilfsäckchen für Dialyse 110.  
 Schimmelpilze, Wirkung kolloider Metalle auf 421.  
 Schlagsahne 159, 195.  
 Schleim 188, 417, 478.  
 Schmelzpunkt 68, 183.  
 — -temperatur 133, 134.  
 Schmetterlingsflügel 290.  
 Schnelldialysatoren 108, 110.  
 Schnittfärbung 501.  
 Schock, anaphylaktischer 235, 237.  
 Schrothsche Kur 479.  
 Schrumpfung 486.  
 Schütteldialysator 111.  
 — -inaktivierung 37, 201, 212, 213.

- Schutzkolloide 5, 39, 40, 86, 97, 98, 424, 469.  
 — — Wollfett als 420.  
 Schwangere 344, 347, 438.  
 Schwangerschaft 260, 345.  
 Schwefel, kolloider 69, 418, 432 u. ff.  
 Schweineblut 258.  
 — -borsten 408.  
 — -fleisch 191.  
 Schweiß 375, 396 u. ff.  
 — -absonderung 472, 480.  
 — -drüsen 396.  
 Schwellung 252, 255.  
 Schwermetallsalze 163, 439, 451, 489.  
 Schwitzer 259, 383.  
 Schwitzprozeduren 396.  
 Sedimentationsanalyse 137.  
 Sedimentationsgeschwindigkeit 136, 137.  
 Seeigelei, Entwicklung des 434.  
 — — Parthenogenese 272, 296, 435.  
 — -larve 294.  
 Seide 408, 494, 500.  
 Seidenfadenmethode 462.  
 Seidenfibroin 162.  
 Seifen 28, 45.  
 — Desinfektionswirkung der 462.  
 — Waschwirkung der 462.  
 — -blasen 37.  
 — -schaum 37.  
 Seitenkettentheorie, P. Ehrlichs 466.  
 Sekret 375, 376, 379.  
 Sekretion 239, 366 u. ff., 374 u. ff., 475, 477.  
 Sekundärteilchen 8.  
 Selbstregulation 60.  
 Selbstregulierendes System 271.  
 Semipermeabel 42, 59, 266.  
 Senf 203.  
 Sensibilisierende Substanz 217, 218.  
 Sensibilisierung 40, 99, 228, 311.  
 Septikämien 421, 430.  
 Sera, hämolytische 227.  
 Seröse Höhlen 373.  
 Serum 248, 249, 343, 349.  
 — agglutinierendes 228.  
 — hämolytisches 212.  
 — Kolloidstabilität des 346.  
 — Wassergehalt des 248.  
 — -albumin 167, 394.  
 — — vom Pferd 79.  
 — -eiweiß 35.  
 — -globulin 394.  
 — -hüllen der Milchkügelchen 38.  
 — -kolloide 46.  
 Serumproteine, Quellungsdruck der 349.  
 — -struktur 346.  
 — -viskosität 349.  
 Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen 345, 356.  
 Siedepunkt 43.  
 Silargel 418.  
 Silber 2, 418, 420.  
 — kolloides 2, 419, 421 u. ff.  
 — stabilisiertes 425.  
 — -farbstoffverbindung 420.  
 — -hydrosol 40.  
 — -kohle 418.  
 — -nitrat 455.  
 Sol 2, 3, 6, 7, 311, 487.  
 — anorganisches 7.  
 — künstliches 6.  
 Soldaten, Wasserverlust marschierender 243.  
 Sophol 419.  
 Spaltung durch Adsorption 387.  
 Spaltungsprodukte, kolloide 188 u. ff.  
 Spasmophilie 404.  
 Speichel 374, 376 u. ff.  
 — -diastase 210, 211.  
 Speicherungsorgan für Kochsalz 409.  
 Spezifität 222, 226.  
 Spezifitätsmerkmal, chemisches 222.  
 Spirochäten 319, 470.  
 — -extrakt 232.  
 Spongin 185, 290.  
 Spongiosa 298.  
 Sporen 242.  
 Sputumdesinfektion 465.  
 Stabilisierte hydrophobe Kolloide 97.  
 Stäbchendoppelbrechung 85, 339.  
 Stärke 152, 153.  
 — lösliche 153.  
 — tierische 152.  
 — -kleister 152.  
 — -körner 152, 199, 289, 290, 504.  
 Stalagmometer 125, 237.  
 Stalagmetrischer Quotient 393, 395.  
 Stalagmone 345, 356, 393.  
 Standardtrübung 140.  
 Staphylokokken 429.  
 Staphylolysin 220, 423.  
 Status thymo-lymphaticus 255.  
 Staubhefen 319.  
 Stauungsödeme 253.  
 Steapsin 205.  
 Sterilisatio magna 468.  
 Sterndialysator 110.

- Sternzellen, v. Kupffersche 276.  
 Stillende 260.  
 Stoffaustausch, Beeinflussung durch Membranen 265.  
 — -bewegung 260 u. ff.  
 Stoffverteilung 242.  
 — -wechsel 242.  
 Stokessches Gesetz 137.  
 Stopfmittel 478.  
 Strahlen, ultraviolette 95, 164, 311.  
 Streptokokken 429.  
 Strömungsdoppelbrechung 9, 85.  
 Stroma 353.  
 Strontium 439.  
 Strophantin 445, 475.  
 Strukturbildung 286, 281.  
 — -veränderung 300.  
 Strukturen, Analyse der Entstehung von 286.  
 — geschichtete 288, 290.  
 — rhythmische 289.  
 Stückfärbung 501.  
 Stuhldesinfektion 465.  
 Subkutan 466.  
 Sublimat 453, 454, 457, 462, 464.  
 Submikronen 84.  
 Substantive Färbung 500.  
 Subvisible Mikroorganismen 322.  
 Süßmilchkäse 197.  
 Süßwassertiere 374.  
 Sukkulente 290.  
 Sulfoderm 432.  
 — puder 418.  
 Suspension 3, 52, 120, 129, 374, 415.  
 — Gummigutt- 52.  
 Suspensionsschwelle 95.  
 — -stabilität 356.  
 System, disperses 13.  
 — selbstregulierendes 271.  
 — zweiphasisches 13.
- T**akadiastase 423.  
 Talk 417, 478.  
 Tang, künstlicher osmotischer Tafel V.  
 Tannalbin 478.  
 Tannigen 478.  
 Tannin 478, 491.  
 — als Fixierungsmittel 441.  
 — -verbindungen 478.  
 Tannoform 478.  
 Tannokoll 478.  
 Technik des Färbens 501.  
 — mikroskopische 485 u. ff.
- Tee 203.  
 Teigführung 199.  
 Teigwaren 197, 198.  
 Teilchengröße 40 u. ff., 54, 55.  
 Temperaturkurve, Einfluß von kolloiden Metallen auf die 427.  
 Terpentinöl 469.  
 Testmethode zur Eichung von Ultrafiltern 119, 120.  
 Tetanische Arbeit, Ermüdung 341.  
 Tetanolysin 58, 219, 220, 221.  
 — Diffusionskonstante 107.  
 Tetanustoxin 220.  
 — Diffusionsvermögen 58.  
 Theobromin 203, 415, 475.  
 Theophyllin 475.  
 Theorie der Ausflockung 100.  
 — der Aussalzung 100.  
 — des Färbeprozesses 492.  
 Therapie 411 u. ff., 428 u. ff.  
 — der Infektionskrankheiten 465 u. ff.  
 — klinische Versuche in der 430 u. ff.  
 — Tierversuche in der 429 u. ff.  
 Thermodynamik 51, 52.  
 Thermotropismus 324.  
 Thioalbumose 189.  
 Thixotropie 10, 310, 312.  
 Thrombin 343.  
 Thrombose 343.  
 Thymusdrüse 250, 255, 297, 403.  
 Thyreoglobulin 177.  
 Tier, Wasserbewegung beim 261 u. ff.  
 Tierische Faser 494.  
 Tod 78, 240, 241, 311.  
 — der Plasmagrenzschicht 273.  
 — des Protoplasmas 311.  
 Topochemische Reaktionen 287.  
 Torfmoos 244.  
 Totenödem 252.  
 — -starre 333, 334.  
 Toxikologie 411 u. ff.  
 Toxin 33, 216, 217, 218, 221, 423.  
 — Wirkung kolloider Metalle auf 423.  
 — -Antitoxinbindung 33, 227.  
 Toxinen, Adsorption von 423.  
 Toxon 225.  
 Transfusion 248.  
 Transpiration 263, 264.  
 Traubesches Stalagmometer 237.  
 Triazid 500.  
 Tribromnaphthol 453.  
 Trichloressigsäure als Fixierungsmittel 490.  
 Trinkkuren 481.

- Tropfen, Methode des fallenden 125, 406.  
 — hängender 137.  
 Tropismen 324.  
 Trübungen, gefärbte 141.  
 Trübungsmesser, Kolorimeter als 140.  
 Trübungsmessung 140.  
 Trübungsstandard 141.  
 Trypaflavin 471.  
 Trypanblau 470.  
 — -farbstoffe 471.  
 Trypanosomen 319, 470.  
 Trypanrot 468.  
 Trypsin 105, 205, 206, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 423.  
 — -vergiftung 467.  
 Tuberkelbazillus 506.  
 Tubuli contorti 380, 384.  
 Tumoren, Strahlenwirkung auf 164.  
 Turbido-Kolorimeter 140.  
 Turgeszenz 271.  
 Turgor 242, 262, 297.  
 Tyndalleffekt 141.  
 — -meter 141.  
 — -phänomen 83.  
 Typhus 418, 429.  
 — -bazillen 225.  
 Tyrode Lösung 75, 436.  
 Tyrosinase 205, 212.
- Überempfindlichkeit** 235.  
 Überführung, elektrische 138, 139.  
 Übergangsschicht, unsichtbare 286.  
 Überlebendes Material 485.  
 Ultraalkohol 145.  
 Ultrafeinfilter 116.  
 Ultrafilter 4, 16, 41, 112 u. ff., 122, 146, 268, 391, 497.  
 — Eichung 119 u. ff.  
 — -geräte nach Bechhold-König 114, 115, 118, 146, 322.  
 — -membrane, Denitrirung von 114.  
 — -theorie 497.  
 — — der organisierten Gewebe 497.  
 — — Ruhlandsche 269.  
 Ultrafiltration 4, 26, 43, 63, 68, 103, 112 u. ff., 166, 178, 186, 189, 194, 202, 208, 213, 376, 461.  
 — Adsorption und 122.  
 — in Drüsen 376 u. ff., 386.  
 — von Emulsionen 16.  
 — fraktionierte 103.  
 — von Leim 181.
- Ultrafiltrationsapparat 114.  
 Ultramikroskop 4, 40, 84, 143 u. ff.  
 Ultraviolette Strahlen 95, 164, 311.  
 Ultraviolette Mikroorganismen 321.  
 Ultrawasser 145.  
 Ultrazentrifuge 4, 52, 53.  
 Undialysierbare Bestandteile des Harns 395.  
 Unterhautbindegewebe 296.  
 Unterstützung der Heilkräfte 468.  
 Urämie 388, 391.  
 Urate 168, 302.  
 Urease 206.  
 Urochrom 393.  
 Urticaria 410.  
 Uterus, Wassergehalt 247.
- Variola** 322.  
 Vasokonstriktorische Eigenschaften 345.  
 Vegetabilische Milchkost 362.  
 Vegetarische Diät 434.  
 Venöses Blut 382.  
 Ventilwirkung 60.  
 Veratrin 341, 412, 445.  
 — Verteilung von 270.  
 Verdaulichkeit 200.  
 Verdauungsdrüsen 376.  
 Verdickung der Muskelfaser 339.  
 Verfälschungen 195.  
 Verfestigung 32, 493.  
 Vergiftungen 252.  
 — durch Alkalien 416.  
 — durch Säuren 416.  
 — — ätzende Salze 416.  
 — Kohle als Antidot gegen 416.  
 Vergleichstrübung 141.  
 Vergoldemethode nach Bechhold-Villa 41, 146, 147, 164.  
 Verkalkung 299, 300, 301.  
 Verkleisterungsfähigkeit 197.  
 Verknöcherung 300.  
 Verkürzung der Muskelfaser 339.  
 Verschiebungselastizität 70.  
 Verstopfung 416.  
 Verteilung 19, 21, 34, 195, 412, 427 u. ff.  
 — Henrysche 21, 270.  
 Virus, filtrierbares 321.  
 Viskosimeter 130 u. ff.  
 Viskosität 67 u. ff., 170, 194, 349, 363.  
 — Blut 361.  
 — des Protoplasmas 308.  
 — spezifische 349.

- Viskositätsbestimmungen an tierischen Zellen 308.  
 — -messungen am Harn 393.  
 Vitale Leistung der Zelle 376.  
 Vitalfärbung 501, 502.  
 — von Bakterien 502.  
 — indirekte 503.  
 Vitalität 268.  
 Vitamin B 250, 255, 297.  
 Vitellin 79, 185.  
 Volhardscher Wasserversuch 391.  
 Vollmundiges Bier 202.  
 Volumenzunahme, Bestimmung der Quellung durch 134.  
 Vorgeschichte von Kolloiden 78.
- Wachstum** 279 u. ff., 297, 315.  
 — biologisches 291.  
 Walrat 158.  
 Wanderungen im Hochgebirge 243.  
 Wanderungsgeschwindigkeit von Kolloiden 86.  
 Wanderzellen 318.  
 Warmblüter 374.  
 Waschwirkung 462.  
 Wasser 149, 239, 368, 479.  
 — alkalisches 481.  
 — Bitter- 481.  
 — Karlsbader 482.  
 — Kohlensäuregehalt des 479.  
 — Lobensteiner 483.  
 — im Muskel 333.  
 — nierenfähiges 382.  
 — Pyrmonter 483.  
 — salzfreies 479.  
 — -aufnahme, Gewebe 259.  
 — -bewegung 261.  
 — — in Bindegewebe 316.  
 — — in Pflanzen 263 u. ff.  
 — — beim Tiere 262 u. ff.  
 — -gehalt, Blut 242.  
 — — — -körperchen 248.  
 — — Darm 245.  
 — — Erwachsener 242.  
 — — Früchte 242.  
 — — des Greises 242.  
 — — Herz, Kind, Knochenskelett, Leber, Lunge, Milz, Muskeln, Nervensubstanz, Nieren, innere Organe 246.  
 — — Huhn (Embryo) 295.  
 — — Hund 295.  
 — — Kind 246.  
 — — Leber 245.
- Wassergehalt, Lunge 245, 246, 247.  
 — — Mann 246.  
 — — Maus 295.  
 — — Mensch 242.  
 — — Neugeborener 242.  
 — — der Pflanzenteile 242.  
 — — Schaf 295.  
 — — Serum 248.  
 — — Uterus 247.  
 — -haushalt 250, 360.  
 — — der Pflanze 264.  
 — — der Pflanzenteile 242.  
 — -hebung 264.  
 — -leiche 252.  
 Wassermannsche Reaktion 227, 231, 233, 234.  
 Wasserresorption 368.  
 — — im Darm 369.  
 — -stoffexponent 49.  
 — — -zahl des Blutes 347.  
 — — — reduzierte 348.  
 — — — regulierte 348.  
 — -verarmung 415.  
 — -verlust 250.  
 — -verteilung, Organismus 242 u. ff., 244, 246.  
 — — Blut, Darm, Erwachsener, Fett, Gehirn, Haut, Herz, Holzzellen, Hund, Kind, Knochenskelett, Leber, Lunge, Mann, Mensch, Milz, Muskeln, Nervensubstanz, innere Organe, Rückenmark, Weib 246.  
 — — Pathologie der 250.  
 — -zentrum 250.  
 — -zusatz 195.  
 Weigertsche Methode 506.  
 Weißbrot, altbackenes 200.  
 Weizenmehl 258.  
 Wertigkeit von Anion und Kation, Einfluß auf Membranladung 88.  
 — des Kations, Einfluß auf Ausflockung 96.  
 Widalsche Reaktion, Gruber- 228.  
 Wiesbadener Kochbrunnen 482.  
 Wildunger Helenenquelle 482.  
 Wolle 494, 500.  
 Wollfett als Schutzkolloid 420.  
 Wucherung 219.  
 Wundantiseptika 465.
- Zahnkarpfen**, Entwicklung befruchteter Eier des 440.  
 Zein 162, 186.

- Zelle 250, 286, 306.  
— alte 270.  
— alternde 309.  
— jugendliche 270.  
— tierische, Viskositätsbestimmung 308.  
— vitale Leistung der 376.  
Zellatmung 33.  
— -bestandteile, Schrumpfung 486.  
— -grenzschicht 271.  
— -haut, sichtbare 306.  
— -kern 296, 306, 312, 313, 504.  
— -protoplasma 313.  
— -stoff 157.  
— — -wechsel, Autoregulation des 271.  
— -teilung 291, 296.  
— -vermehrung 313.  
— -wand 313.  
Zellobiose 157.  
Zellulose 156, 157, 276, 408.  
Zentralkomplex 162.  
Zentrifugieren 4.  
Zerreißfestigkeit 335.  
Zerstäubung, elektrische 3, 5.  
Zirkulationsstörungen 252, 342 u. ff. 365.  
Zitterrochen 337.  
Zone, isoelektrische 86.  
Zucker 151, 260.  
— in Blut 260.  
— Verteilung des 260.  
— -arten 151.  
Zugfestigkeit 298.  
Zweiphasisch 13.  
Zwischenhirn 250.  
— -scheibe der Fibrille 341.  
Zyklus, monatlicher 344.  
Zylinder (Harn) 389, 396.  
— granuläre 389.  
— hyaline 389.  
Zymase 205, 213, 214, 215.  
Zymogen 214.  
Zymohaptisch 207.





---

# ELEKTRIZITÄT UND EIWEISSE

insbesondere des Zellplasmas

von Dr. HANS PFEIFFER, Bremen

(Band XXI der Wissenschaftlichen Forschungsberichte)

XII, 149 Seiten. Mit 7 Abbildungen. (1929.) Preis RM. 10.—, gebunden RM. 11.50

Verfasser berücksichtigt hauptsächlich die Arbeiten der letzten 15 Jahre und gibt somit einen zusammenfassenden Überblick über die neuesten Befunde aus allen Gebieten moderner experimenteller Zytologie, normaler und pathologischer Biologie und reiner und angewandter Kolloidchemie der Eiweiße nach elektrophysiologischen Anschauungen.

**Inhalt:** Vorbemerkungen: 1. Grenzen und Möglichkeiten einer Elektrophysiologie der Biokolloide u. speziell der Zelleiweiße. 2. Allgem. Charakteristik der Eiweiße als Kolloide. — I. Die Vorgänge bei der elektr. Beladung disperser Teilchen. II. Grundzüge des elektr. Verhaltens disperser Eiweißteilchen. III. Grundlinien der Auswirkung elektrophysiolog. Erscheinungen am plasmatischen Eiweiß. — Autoren- und Sachregister.

---

## ELEKTROSTATIK IN DER BIOCHEMIE

(Sonderausgabe der Kolloidchemischen Beihefte Band 28. 1929)

184 Seiten mit 92 Abbildungen im Text und auf 3 Tafeln. Preis RM. 10.—

Enthält 18 Vorträge und Diskussionen, welche anlässlich des theoret. und prakt. Kurses über die Elektrostatik in der Biochemie v. 8. bis 12. Okt. 1928 in Basel gehalten wurden.

---

## HORMONE UND INNERE SEKRETION

Von Dr. FRITZ LAQUER

(Band XIX der Wissenschaftl. Forschungsberichte)

VIII, 136 Seiten. RM. 8.50, gebunden RM. 10.—

**Inhalt:** A. Allgemeiner Teil. — B. Spezieller Teil. — I. Bauchspeicheldrüse. Inulin. — II. Schilddrüse. Thyroxin. — III. Nebenschilddrüse. — IV. Hypophyse. — V. Nebenniere. — Adrenalin. — VI. Die innere Sekretion d. Keimdrüsen. — VII. Thymus. — VIII. Zirbeldrüse, Cholin und einige Hormone hypothetischer Natur. — Literaturverzeichnis. — Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.

... gibt einen ganz ausgezeichneten Überblick über die Fortschritte auf dem Gebiete der inneren Sekretion, die in den letzten 12 Jahren erzielt worden sind. Die Kliniker sowohl als auch der Theoretiker finden in ihm alles Wissenswerte. — Der Ref. begrüßt ganz besonders, daß die Chemie der Hormone entsprechend ihrer Wichtigkeit eingehend berücksichtigt worden ist. Das Büchlein kann allen denen, die sich über das so interessante und wichtige Gebiet orientieren wollen, auf das wärmste empfohlen werden.

(*Klin. Wochenschr.* 1928, Heft 24. *Wilh. Stepp, Breslau.*)

... Höchst brauchbar für Lernende und Lehrende, für rezeptiv und produktiv wissenschaftlich Tätige ist es moderne Arbeit bester Prägung.

(*Münch. med. Wochenschr.* 1928, Nr. 39. *W. H. Veil, Jena.*)

---

## BIOLOGISCHE KOLLOIDCHEMIE

Von Dr. RAPH. ED. LIESEGANG

(Band XX der Wissenschaftl. Forschungsberichte)

XII, 127 Seiten. RM. 8.—, gebunden RM. 9.50

**Inhalt:** Das kolloide Medium d. Organismen. — Dispersitätsänderungen. — Permeabilität. — Elektrische Ladung. — Adsorption. — Quellung. — Oberflächenspannung. — Viskosität.

Nur ein so gründlicher Kenner und ein so selbständiger Denker wie Liesegang konnte, ohne zu ermüden, die ungeheure Menge der Einzelbeobachtungen als Ganzes so verarbeiten, daß selbst der Fachmann Anregung und Belehrung daraus schöpfen kann.

(*Klin. Wochenschr.* 1928, Heft 18. *Rona, Berlin.*)

---

## BIOCHEMIE des Menschen und der Tiere seit 1914

von FELIX HAUROWITZ

Dozent, Dr. med., Dr. rer. nat., I. Assist. a. physiolog.-chem. Inst. d. Deutschen Univ. in Prag

XII, 148 Seiten, mit 9 Figuren. (1925.) RM. 7.—, gebunden RM. 8.20

(Band XII der Wissenschaftlichen Forschungsberichte)

Dieses Bändchen stellt einen geschickt und sachverständig abgefaßten Bericht über das ganze biochemische Forschungsgebiet der letzten 10 Jahre dar und ist als Supplement der älteren Lehrbücher der physiologischen Chemie gedacht. (*Medizinische Klinik.*)

Das Buch setzt nur geringe chemische Kenntnisse voraus und ist geeignet, dem Arzte das notwendige Verständnis für die verwickelten neuen Fragen zu gewähren.

(*Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg.*)

---

VERLAG VON THEODOR STEINKOPFF, DRESDEN UND LEIPZIG

---

---

# BEITRÄGE ZU EINER KOLLOIDCHEMIE DES LEBENS (Biologische Diffusionen)

Von Dr. RAPHAEL ED. LIESEGANG

Dritte, vollkommen umgearbeitete Auflage. (1923.) Preis RM. 1.50

Inhalt: Allgemeines über Diffusion — Diffusionen unter chemischem Umsatz — Scheinbare chemische Fernwirkungen — Kalkniederschläge in Gallerten — Periodische Niederschlagsbildung — Keimwirkung in Gallerten — Assimilation, Dissimilation, Membrane.

---

## DIE WELT DER VERNACHLÄSSIGTEN DIMENSIONEN

Eine Einführung in die moderne Kolloidchemie

Mit besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendungen

Von Prof. Dr. WO. OSTWALD (Universität Leipzig)

9. und 10. umgearbeitete und vermehrte Auflage. (1927.)

XII u. 325 Seiten stark, mit 43 Abbildungen u. 7 Tafeln. Preis: karton. RM. 12.—

---

DIE

## PHYSIKALISCHE CHEMIE IN DER INNEREN MEDIZIN

Die Anwendung und die Bedeutung physikochemischer Forschung in der Pathologie und Therapie für Studierende und Ärzte

von Prof. Dr. H. SCHADE

Vorsteher der physiko-chemischen Abteilung der medizinischen Universitäts-Klinik in Kiel

Dritte vermehrte und verbesserte Auflage

VIII u. 605 Seiten, mit 120 Fig. u. zahlr. Tab. (1923.) RM. 16.—, gebunden RM. 18.—

„ . . . Schade hat in mustergültiger Weise eine schwierige Aufgabe gelöst und mit seinem Buche eine empfindliche Lücke in der medizinischen Literatur ausgefüllt. Größte Sachkenntnis, unendlicher Fleiß und abwägende Kritik ließen ein Standardwerk entstehen, das nicht nur literarisch, sondern auch historisch als ein Markstein zu betrachten ist.“

„ . . . Man wird selten Gelegenheit haben, eine so klare, leichtfaßliche und präzise Darstellung des nicht leichten Gebietes zu lesen.“

„ . . . Es gehört nicht nur in die Hand des auf diesem Gebiete speziell interessierten Forschers, sondern in die Hand eines jeden Mediziners. Es ist ein Buch, das ebenso unentbehrlich ist, wie ein erstes Werk über physiologische Chemie.“ (*Münchn. med. Wochenschr.*)

---

## KOLLOIDCHEMIE UND BIOLOGIE

von Prof. Dr. HERBERT FREUNDLICH (Berlin-Dahlem)

48 Seiten stark, mit 4 Abbildungen. (1924.) Preis RM. 2.—

*Zeitschrift für angew. Chemie* 37, 824: . . . Deshalb sollte eine so vorzügliche Darstellung, wie es die vorliegende ist, weit über den Kreis der Biologen und der Kolloidchemiker hinaus Interesse finden.

---

## KOLLOIDCHEMIE DER WASSERBINDUNG

Eine kritische und experimentelle Untersuchung der Wasserbindung in Kolloiden und ihrer Beziehung zu den Problemen der Wasserbindung in Physiologie, Medizin und Technik

Von Dr. med. et pharm. Martin H. Fischer

Professor der Physiologie an der Universität Cincinnati

2. erweiterte deutsche Ausgabe

Band I: Wasserbindung in Oedemen. XVI, 368 S. Band II: Wasserbindung bei Nephritis. 288 S. m. 75 Abb. u. 1 farb. Tafel. Preis pro Band RM. 20.—, geb. RM. 22.—

---

## LEITFADEN DER KOLLOIDCHEMIE

für Biologen und Mediziner

Eine Einführung in die allgemeine Physiologie, Pathologie, Pharmakologie

von Dr. HANS HANDOVSKY

a. o. Professor der Pharmakologie an der Universität Göttingen

2., umgearbeitete Auflage. 266 Seiten, mit 36 Abb., 49 Tab. u. 1 Tafel. (1925)

Preis: RM. 12.—, gut in Leinen gebunden RM. 14.—

Die 2. Auflage des Leitfadens von Handovsky ist in allen Punkten sorgfältig revidiert und wesentlich ergänzt worden. Das Werk wird als guter Führer auf diesem für den Mediziner so wichtigen Gebiet noch in höherem Maße als die alte Auflage dienen können.

(*Klinische Wochenschrift.*)

---

VERLAG VON THEODOR STEINKOPFF, DRESDEN UND LEIPZIG

---

Buchdruckerei Richard Hahn (H. Otto) in Leipzig.







